

Thérapeutique pour le pharmacien **hématologie**

Éric Solary
Jean-Paul Belon



Les pathologies

**Les examens
complémentaires**

Les médicaments

Les RMO



thérapeutique pour
le pharmacien

MASSON 
Copyrighted material

Thérapeutique pour le pharmacien **hématologie**

This One



C928-CYB-C43A

Copyrighted material

CHEZ LE MÊME ÉDITEUR

Dans la même collection

CARDIOLOGIE, par J.-P. BELON. 1998. 104 pages.

DERMATOLOGIE, par D. LAMBERT et J.-P. BELON. 1998, 144 pages, 28 photos couleurs.

HÉPATO-GASTROENTÉROLOGIE, par P. HILLON et J.-P. BELON. 1999, 96 pages.

OPHTAMOLOGIE, par V. GUERZIDER, C. MORALES et J.-P. BELON. 1999, 132 pages, 10 photos couleurs.

Autres ouvrages

HÉMOTOLOGIE, par J. BERNARD, J.-P. LÉVY, B. VARET et J.-P. CLAUVEL. *Collection Abrégés de Médecine*. 1998, 9^e édition, 368 pages.

ONCOLOGIE, par J. ROUESSÉ et F. TURPIN. *Collection Abrégés de Médecine*. 1994, 380 pages.

LES ANÉMIES, par B. LONGPRÉ. 1994, 380 pages.

BASES MOLÉCULAIRES DES ANTIGÈNES DES GROUPE SANGUINS. De l'immunogénétique à la biologie cellulaire, par J.-P. CARTRON et Ph. ROUGER. 1998, 560 pages.

Thérapeutique pour le pharmacien **hématologie**

Éric Solary
Jean-Paul Belon



**thérapeutique pour
le pharmacien**

sous la direction du P^r Jean-Paul Belon

MASSON 

Paris Milan Barcelone



Ce logo a pour objet d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, tout particulièrement dans le domaine universitaire, le développement massif du « photocopillage ». Cette pratique qui s'est généralisée, notamment dans les établissements d'enseignement, provoque une baisse brutale des achats de livres, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.

Nous rappelons donc que la reproduction et la vente sans autorisation, ainsi que le recel, sont passibles de poursuites. Les demandes d'autorisation de photocopier doivent être adressées à l'éditeur ou au Centre français d'exploitation du droit de copie : 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris. Tél. : 01 44 07 47 70.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur, est illécite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).

© *Masson, Paris, 1999*

ISBN : 2-225-85630-3

ISSN : 1290-015X

Avant-propos sur la collection

Les pathologies présentées dans les ouvrages de cette collection ont été choisies en fonction de leur fréquence hospitalière et ambulatoire, mais aussi en fonction de l'intérêt thérapeutique qu'elles présentent dans le cadre de l'activité officinale du pharmacien.

Ces manuels ont pour objectif d'apporter au pharmacien étudiant et professionnel tous les éléments lui permettant de **comprendre la démarche thérapeutique du praticien**, grâce à la description de la physiopathologie et l'explication détaillée des objectifs et de la conduite des traitements.

Une attention particulière est portée sur la **justification du choix des médicaments et des protocoles thérapeutiques mis en œuvre**; aussi souvent que nécessaire, la **démarche thérapeutique hospitalière et/ou ambulatoire** est décrite avec précision et **illustrée** pour chaque cas clinique, avec **un ou plusieurs exemples d'ordonnances**.

À l'heure où l'enseignement intégré de certaines disciplines (séméiologie, pharmacologie, pharmacie clinique, etc.) est nécessaire pour préparer efficacement l'étudiant à son métier, **la thérapeutique s'inscrit au premier rang des disciplines indispensables à la bonne pratique de l'exercice officinal**; sa parfaite connaissance est le garant du bon usage du médicament. Son enseignement requiert une synthèse des connaissances fondamentales et cliniques.

La conduite de l'enseignement de la thérapeutique s'inscrit particulièrement bien dans la démarche d'une meilleure professionnalisation des études pharmaceutiques.

Dans chacun des ouvrages, les informations sont apportées suivant un même plan pédagogique. **Les chapitres composant ce plan décrivent successivement les pathologies, les examens complémentaires, les principaux effets indésirables et interactions médicamenteuses, les RMO** et, chaque fois qu'il est nécessaire, **les constantes biologiques humaines usuelles**.

Chaque démarche thérapeutique est appréhendée selon un même schéma descriptif permettant au lecteur de suivre logiquement le traitement spécifique requis pour chacune des pathologies envisagées :

- la connaissance de la **physiopathologie** de la maladie permet de mieux comprendre les **objectifs du traitement** et le **choix des médicaments**;
- l'explication de la **conduite du traitement** permet de mieux saisir la stratégie thérapeutique envisagée;
- l'**explication du protocole thérapeutique pratique** à l'hôpital et/ou en ambulatoire est détaillée et complétée par **un ou plusieurs exemples d'ordonnances**.

Dans le même esprit, les **examens et explorations fonctionnelles complémentaires** sont explicités sous forme de fiche décrivant l'essentiel des informations pouvant être dispensées par le pharmacien, au cours de son exercice quotidien à l'officine; elles lui permettent également de suivre la démarche du praticien dans sa recherche diagnostique et dans la constitution du dossier médical. Les **effets indésirables et interactions médicamenteuses** relatifs aux médicaments les plus couramment prescrits présentés dans chaque ouvrage, sont des rappels *minimum minimorum* nécessaires à une prescription et une dispensation de qualité. Enfin, lorsqu'elles sont mentionnées, les **tables des valeurs biologiques usuelles** permettent, notamment à l'étudiant hospitalier, de suivre le dossier biologique d'un patient.

Table des matières

Avant-propos sur la collection	V
Abréviations	IX
Partie I. — Les pathologies hématologiques	1
Les anémies hypochromes microcytaires hyposidérémiques	3
Les anémies macrocytaires (mégalo-blastiques)	7
Les anémies hémolytiques auto-immunes	11
La drépanocytose ou anémie falciforme	15
Les syndromes thalassémiques	18
Les enzymopathies du globule rouge	21
La maladie de Minkowski-Chauffard	23
Les leucémies aiguës	26
Les syndromes myélodysplasiques	30
L'aplasie médullaire	34
La leucémie lymphoïde chronique	37
Maladie de Waldenström	41
Le myélome multiple	44
Les lymphomes malins non hodgkiniens	49
La maladie de Hodgkin	53
La leucémie myéloïde chronique	57
La maladie de Vaquez (polyglobulie vraie primitive)	61
La thrombocyémie essentielle	64
La splénomégalie myéloïde (myélofibrose primitive)	67
L'agranulocytose aiguë médicamenteuse	71
Le purpura thrombopénique auto-immun	74
L'hémophilie	78
La maladie de Willebrand	82
Partie II. — Les examens complémentaires	87
Les examens du sang	89
Les examens de la moelle osseuse hématopoïétique	92
Les études isotopiques	96
Partie III. — Les médicaments	97
Les antianémiques	99
Les agents cytotoxiques	101
Les modificateurs de la réponse immunitaire : les interférons	108
Les immunodépresseurs	109
Les traitements associés	112

Partie IV. – Annexes	115
Références médicales opposables (RMO)	117
Valeurs biologiques usuelles humaines	118
 Index	 122

Abréviations

AR	Anémie réfractaire
AREB	Anémie réfractaire avec excès de blastes
AREB-t	Anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation
ARSAI	Anémie réfractaire sidéroblastique acquise idiopathique
Bcr	Breakpoint cluster region
BFU-E	Burst Forming Units - Erythroblastes
c-abl	c-abelson
CCHM	Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CFU-E	Colony Forming Units - Erythroblastes
CFU-Eo	Colony Forming Units - Eosinophiles
CFU-G	Colony Forming Units - Granulocytes
CFU-GEMM	Colony Forming Units - Granulocytes / Erythrocytes / Monocytes / Megacaryocytes
CFU-GM	Colony Forming Units - Granulo-Monocytes
CFU-M	Colony Forming Units - Monocytes
CFU-S	Colony Forming Units in the Spleen
CHOP	Cyclophosphamide / adriablastine / oncovin / prednisone
CIVD	Coagulation intravasculaire disséminée
CMV	Cytomégalovirus
COP	Cyclophosphamide / oncovin / prednisone
DDAVP	Desmopressine (<i>cf.</i> Hémophilie et maladie de Willebrand)
EDTA	Acide éthylène-diamino-tétraacétique
Epo	Érythropoïétine
FAB	French-American-British
fL	Femt litre
G-CSF	Granulocytes - Colony Stimulating Factor
G/L	Giga par litre soit $\times 10^3/\mu\text{L}$
g/L	Gramme par litre
GM-CSF	Granulomonocytes - Colony Stimulating Factor
GvHD	Graft versus host disease (= réaction du greffon contre l'hôte)
GvL	Graft versus leukemia (= effet antileucémique de la greffe)
Hb	Hémoglobine
HB F	Hémoglobine fœtale
Hb S	Hémoglobine S (voir drépanocytose)
Ht	Hématocrite
IgG	Immunoglobulines G
IgM	Immunoglobulines M
IRM	Imagerie par résonnance magnétique
LAL	Leucémie aiguë lymphoblastique
LAM	Leucémie aiguë myéloblastique
LMMC	Leucémie myélomonocytaire chronique
LMMC-t	Leucémie myélomonocytaire chronique en transformation
LMNH	Lymphome malin non hodgkinien

NFS	Numération, Formule sanguine
PAL	Phosphatases alcalines leucocytaires
PDGF	Platelet derived growth factor
Ph1	Chromosome Philadelphie
RT-PCR	Reverse transcriptase - Polymerase chain reaction
TCA	Temps de céphaline activé
TCHM	Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
TGDb	Transforming growth factor β
TS	Temps de saignement
VGM	Volume globulaire moyen
VIH	Virus d'immunodéficience humaine
VIIIc	Facteur VIII coagulant
wWF:Ag	Facteur de Willebrand antigène
wWF:RCo	Facteur de Willebrand, cofacteur de la ristocétine

P

artie I

Les pathologies hématologiques

▮ Les anémies hypochromes microcytares hyposidérémiques	3
▮ Les anémies macrocytares (mégalo-blastiques) ...	7
▮ Les anémies hémolytiques auto-immunes	11
▮ La drépanocytose ou anémie falciforme	15
▮ Les syndromes thalassémiques	18
▮ Les enzymopathies du globule rouge	21
▮ La maladie de Minkowski-Chauffard	23
▮ Les leucémies aiguës	26
▮ Les syndromes myélodysplasiques	30
▮ L'aplasie médullaire	34
▮ La leucémie lymphoïde chronique	37
▮ Maladie de Waldenström	41
▮ Le myélome multiple	44
▮ Les lymphomes malins non hodgkiniens	49
▮ La maladie de Hodgkin	53

▮ La leucémie myéloïde chronique	57
▮ La maladie de Vaquez (polyglobulie vraie primitive)	61
▮ La thrombocytémie essentielle	64
▮ La splénomégalie myéloïde (myélofibrose primitive)	67
▮ L'agranulocytose aiguë médicamenteuse	71
▮ Le purpura thrombopénique auto-immun	74
▮ L'hémophilie	78
▮ La maladie de Willebrand	82

Les anémies hypochromes microcytaires hyposidérémiques

Physiopathologie

L'anémie (Hb < 130 g/L chez l'homme, < 115 g/L chez la femme) hypochrome (TCHM < 27 pg/CCHM < 310 g/L) microcytaire (VGM < 80 fL) hyposidérémique (ferritine < 20 ng/mL) ou anémie ferriprive, est la conséquence d'un défaut de synthèse de l'hémoglobine par diminution des réserves en fer. Elle s'accompagne parfois d'une thrombocytose, généralement modérée. Les réticulocytes sont normaux ou diminués. Le myélogramme est inutile.

Données cliniques

En Europe, elle est habituellement la conséquence de pertes sanguines minimales et répétées, d'origine digestive ou gynécologique. Plus rarement, elle est la conséquence de pertes sanguines volontaires (syndrome de Lasthénie de Ferjol ou dons de sang répétés) ou d'une augmentation des besoins physiologiques (grossesse, croissance). Exceptionnellement, elle est due à un défaut d'absorption du fer. Dans les pays pauvres, elle est habituellement la conséquence d'une malnutrition et peut induire le syndrome du Pica caractérisé par des anomalies du comportement alimentaire (géophagie). Dans tous les cas, elle est réversible par correction de la carence martiale.

La prévalence de la carence martiale est très élevée: plus d'un demi-milliard d'individus à travers le monde. Dans les pays occidentaux, elle concerne 15 % des femmes en période d'activité génitale et près de 20 % des nourrissons.

La carence martiale n'est pas toujours associée à une anémie hypochrome microcytaire qui s'installe secondairement. Les étapes sont :

- la diminution des réserves en fer (baisse de la ferritinémie, baisse du fer sérique et augmentation de la capacité totale de fixation) ;
- une hypochromie ;
- la microcytose et l'anémie.

Diagnostic

La carence martiale est identifiée soit par le dosage de la ferritinémie, qui est basse, soit par le dosage du fer sérique dont la diminution s'accompagne d'une augmentation de la capacité totale de fixation de la transferrine. Le

principal diagnostic différentiel est l'anémie inflammatoire par trouble de l'utilisation du fer, stocké dans les macrophages et non disponible pour l'hématopoïèse : l'anémie est hypochrome, microcytaire et arégénérative et le fer sérique est abaissé, mais la capacité totale de fixation est normale et la ferritine est élevée.

Tableau I. Sémiologie

	Fer sérique	Capacité totale de fixation	Coefficient de saturation	Ferritinémie
Carence martiale	Diminué	Augmentée	Diminué	Diminuée
S. inflam- matoire	Diminué	Normale	Normal	Augmentée

Objectifs du traitement

- Corriger la carence en fer.
- Supprimer la cause de la carence.

REMARQUE Ce qu'il ne faut pas faire : donner du fer pour traiter une anémie qui n'est pas due à une carence martiale.

Conduite du traitement

Traitement curatif

C'est avant tout le traitement de la cause, ce qui in

► Chez l'homme ou la femme ménopausée, on recherchera des saignements digestifs minimes et répétés, qui n'entraînent aucune modification visible des selles. L'obsession doit être de ne pas laisser passer une tumeur maligne (adénocarcinome gastrique ou colique en particulier). Trois examens permettent d'identifier la majorité des lésions digestives : fibroscopie gastrique avec biopsie duodénale, coloscopie et transit baryté du grêle. Les diagnostics « faciles » (hernie hiatale non compliquée, diverticulose colique connue, hémorroïdes, gastrite médicamenteuse) ne doivent être retenus qu'après avoir éliminé une autre cause.

► Quelques causes rares de pertes sanguines méritent d'être citées. Chez l'enfant, 50 % des hémorragies digestives

Lorsqu'on ne retrouve pas de perte sanguine, on recherche une malabsorption (maladie cœliaque, régime déséquilibré) souvent responsable de carences multiples, un défaut d'apport (anorexie mentale, alimentation riche en fibres, pauvre en viande et en vitamine C) ou de très rares anomalies du transport (syndrome néphrotique entraînant une baisse de la transferrine, atransferrinémie congénitale).



Correction de la carence martiale

➤ Modes d'administration du fer

Le fer est administré sous forme de fer ferreux (sulfate, fumarate, gluconate, ascorbate) par voie orale (la voie injectable est à réserver exclusivement aux intolérances digestives sévères) et à distance des repas pour en favoriser l'absorption. Cependant, si la tolérance est mauvaise (nausées, épigastalgies, diarrhées, céphalées), le fer peut être donné pendant les repas.

Il ne faut pas dépasser 200 mg de fer ferreux par jour pour permettre une meilleure tolérance (chez l'enfant: 10 mg de fer ferreux/kg en évitant le sulfate de fer).

Il faut éviter la prise simultanée d'antiacides et prévenir les malades de la coloration noire des selles induite par le traitement.

L'association de vitamine C n'est pas indispensable. Un apport simultané d'acide folique peut favoriser la régénération médullaire.

➤ Réponse au traitement

La réponse au traitement martial est lente et progressive: les signes cliniques non hématologiques disparaissent en 10 à 15 jours mais la correction de la microcytose puis de l'anémie nécessite 6 à 12 semaines de

traitement. Le traitement n'induit pas de crise réticulocytaire franche.

La surveillance de l'efficacité du traitement repose sur la ferritinémie, pas sur le fer sérique. Le traitement ne sera stoppé qu'après la normalisation de la ferritinémie. Il est recommandé de vérifier la ferritinémie 3 mois après la fin du traitement pour s'assurer de la persistance des réserves en fer.

En cas de non réponse au traitement, il faut chercher la persistance de la cause d'un saignement occulte, une malabsorption digestive, la non observance du traitement.

La persistance de la microcytose après normalisation de la ferritinémie doit évoquer une β -thalassémie hétérozygote. Il existe alors une augmentation du nombre des globules rouges (pseudo-polyglobulie microcytaire). Le diagnostic repose sur l'électrophorèse de l'hémoglobine (discrète augmentation de l'hémoglobine A2). Celle-ci n'est pas interprétable tant que persiste la carence martiale qui masque l'augmentation de l'hémoglobine A2.

Les indications de transfusion sanguine sont exceptionnelles et concernent les anémies mal tolérées du fait de leur sévérité ou du terrain.



Traitement préventif

Il vise à prévenir la survenue d'une carence martiale dans trois situations :

➔ chez la femme enceinte, l'importance des besoins en fer s'installe d'autant plus facilement que les réserves antérieures sont faibles (règles abondantes avant la grossesse), qu'il s'agit d'une multipare ou que le régime alimentaire est déséquilibré (vomissements, difficultés socio-économiques). L'apport de 50 mg de fer ferreux par jour est alors recommandé à partir du quatrième mois de grossesse ;

→ chez les nourrissons, en particulier les prématurés, les jumeaux ou les malnutris (troubles digestifs, régime lacté prolongé, difficultés socio-économiques), il est recommandé de donner 2 mg de fer ferreux par kg et par jour

pendant 1 an, en évitant les sulfates en raison de leur toxicité potentielle ;
→ chez les donneurs de sang réguliers, il est recommandé de donner 40 mg de fer ferreux par jour pendant 1 mois par an.

EN PRATIQUE

LE TRAITEMENT D'UNE ANÉMIE FERRIPRIVE COMPORTE DEUX VOILETS INDISSOCIABLES

- ▶ Le traitement de la cause qui impose un bilan étiologique soigneux, guidé par l'âge et le sexe du patient.
- ▶ La correction de la carence, qui se fait par voie orale, doit être prolongé aussi longtemps que nécessaire (habituellement plusieurs mois) pour obtenir la normalisation franche de la ferritinémie (cf. RMO, p. 117).
- ▶ Dans certaines situations (grossesse, nourrissons, prématuré), un traitement préventif est justifié.

Notes

Traitement

Prendre tous les jours, le matin à 10 heures et l'après-midi vers 16 heures, 1 comprimé de Tardyferon, soit 2 comprimés par jour, pendant 3 mois.

Surveillance

Faire pratiquer :

- à 1 mois : NFS, plaquettes ;
- à 3 mois : ferritinémie.

Les anémies macrocytaires (mégaloblastiques)

Physiopathologie

Les anémies mégaloblastiques sont des anémies (Hb < 130 g/L chez l'homme, < 115 g/L chez la femme) macrocytaires (VGM > 100 fL) arégénératives (réticulocytes < 120 G/L), le plus souvent secondaires à une carence en vitamine B12 ou en acide folique.

Données cliniques

Une carence en folates ou en vitamine B12 entraîne un défaut de synthèse de l'ADN nucléaire. Il en résulte une dysérythropoïèse dont l'expression cytologique est la mégaloblastose, c'est-à-dire la présence, dans une moelle très riche (moelle bleue), de précurseurs érythroblastiques anormaux (très grande taille, asynchronisme nucléocytoplasmique). Certains de ces précurseurs n'arrivent pas à maturité. Cela se traduit sur l'héogramme par une macrocytose puis, du fait de l'érythropoïèse inefficace et d'une hémolyse intramédullaire associée, par une anémie.

Contrairement à la carence en fer, la carence en folates ou en vitamine B12 entraîne un dysfonctionnement des autres lignées cellulaires (dysmyélopoïèse, dysmégacaryopoïèse) avec leuconéutropénie et thrombopénie modérées. Elle affecte les autres tissus à renouvellement rapide, en particulier la muqueuse digestive (glossite atrophique, troubles dyspeptiques). Un subictère conjonctival et une splénomégalie modérée peuvent être observés du fait de l'hémolyse associée.

La maladie de Biermer

La maladie de Biermer en est le type de description. C'est une maladie auto-immune caractérisée par un défaut de sécrétion de facteur intrinsèque au niveau de l'estomac qui provoque une malabsorption de la vitamine B12. Elle est observée le plus souvent chez la femme autour de la ménopause avec une prédisposition familiale. Un syndrome neurologique associant syndrome cordonnal postérieur (troubles de la sensibilité profonde) et syndrome pyramidal caractérise la forme la plus complète de cette maladie. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de la carence vitaminique, la présence d'anticorps auto-immuns (anti-facteur intrinsèque, anti-cellules pariétales gastriques) et l'existence d'une atrophie en aire

nacrée à la fibroscopie gastrique avec achylie histaminorésistante. Le test de Schilling est réservé aux formes décapitées par un traitement vitaminique intempestif.

Origines des carences

Les carences en folates ou en vitamines B12 peuvent aussi être la conséquence d'apports insuffisants (carences en folates des régimes végétariens ou provoquées par une cuisson trop prolongée des aliments), d'une malabsorption (gastrectomie, diverticulose, maladie coeliaque, bothriocéphalose), d'une augmentation des besoins (grossesses répétées, hémolyses chroniques, affections malignes, traitements cytotoxiques répétés) et de troubles de l'utilisation (alcoolisme). La carence en folates peut s'installer très rapidement (réserves hépatiques : 7 à 15 mg ; besoins quotidiens : 100 µg). Les carences en vitamine B12 s'installent toujours très lentement (réserves hépatiques : 5 mg ; besoins quotidiens < 5 µg).

Autres anémies macrocytaire

Plus rarement, l'anémie mégalo-blastique est d'origine toxique (médicaments cytotoxiques et antifoliques) ou néoplasique (anémie réfractaire, notamment dans sa forme sidéroblastique acquise idiopathique).

Toutes les anémies macrocytaires ne sont pas mégalo-blastiques. Une hémorragie aiguë ou une hémolyse peuvent entraîner une anémie macrocytaire caractéristique par son caractère régénératif (réticulocytes > 120 G/L). L'anémie des myélodysplasies primitives (anémies réfractaires) peut être macrocytaire sans mégalo-blastose. Enfin, l'alcoolisme, les maladies hépatiques ou thyroïdiennes, certains médicaments cytotoxiques (par exemple, l'Hydrée) peuvent entraîner une macrocytose sans anémie.

Objectifs

du traitement

- ▶ Corriger la carence en vitamine B12 ou en folates lorsqu'elle est installée.
- ▶ Prévenir son apparition lorsqu'elle est prévisible.
- ▶ Supprimer la cause lorsque c'est possible.

REMARQUE

Ce qu'il ne faut pas faire : traiter une anémie macrocytaire par vitamine B12 sans avoir fait la preuve de son étiologie pour ne pas masquer une maladie de Biermer.

Conduite

du traitement

La maladie de Biermer

Il n'est pas possible de corriger le déficit en facteur intrinsèque. La vitamine B12 doit donc être administrée par voie intramusculaire, sous forme de cyanocobalamine ou d'hydroxocobalamine (tableau II).

Administrée tous les jours pendant 3 semaines à la posologie de 1 000 µg par jour, elle provoque une crise réticulocytaire franche qui apparaît après 3 à 4 jours de traitement, est maximale au 8^e jour et

Tableau II. Administration de la vitamine B12

Cyano-cobalamine injectable	Vitamine B12 Aguettant (100 µg et 1 000 µg) Vitamine B12 Gerda (1 000 µg) Vitamine B12 Lavoisier (1 000 µg)
Hydroxo-cobalamine	<i>Dodécavit</i> (10 µg)

persiste pendant 15 jours. L'anémie, la leuconutropénie et la thrombopénie se corrigent rapidement.

Une stagnation de l'amélioration après quelques jours de traitement traduit un épuisement des réserves en fer et justifie l'apport de fer par voie orale.

L'injection de vitamine B12 provoque une coloration rouge des urines. Elle peut induire des réactions allergiques, de l'urticaire au choc anaphylactique.

Les injections intramusculaires de vitamine B12 doivent être poursuivies toute la vie à raison d'une injection intramusculaire de 1 000 µg d'hydroxocobalamine tous les 3 mois.

Le risque majeur de la maladie de Biermer est l'apparition d'un cancer de l'estomac. C'est pourquoi une fibroscopie gastrique doit être réalisée régulièrement, tous les 2 ans.



Les autres carences en vitamines B12

Chez les gastrectomisés, la vitamine B12 doit aussi être administrée à titre préventif par voie intramusculaire puisque l'absence de sécrétion de facteur intrinsèque empêche son absorption. Elle doit être poursuivie toute la vie (1 000 µg IM tous les 3 mois). Il en est de même dans les malabsorptions digestives chroniques. Dans les autres

cas, la vitamine B12 peut être donnée par voie orale (vitamine B12 Gerda, cp à 250 µg, 1 à 3 cp par jour). Les aliments riches en vitamine B12 sont le foie, les œufs, le lait, le poisson et les fruits de mer.



Les carences en folates

L'acide folique est administré le plus souvent par voie orale sous forme de comprimés (4 à 6 cp par jour). La durée du traitement varie en fonction de l'étiologie de la carence. Il peut être donné à titre préventif chez les malades recevant régulièrement une chimiothérapie aplasante. Les aliments riches en folates sont les légumes verts crus, le chocolat, les fruits secs et le lait. Les folates sont détruits par la cuisson prolongée.

L'acide folinique est administré par voie intraveineuse dans certaines malabsorptions digestives ou pour neutraliser certains composés cytotoxiques comme le méthotrexate. Un relais *per os* peut être utilisé.

Tableau III. Administration des folates

Acide folique	<i>Spéciafoldine</i> (cp à 5 mg)
Acide folinique injectable	<i>Elvorine</i> (ampoules 25 mg) <i>Folinate de Ca Aguettant</i> (5 mg) <i>Folinate de Ca Dakota Pharm</i> (100, 200, 350 mg) <i>Folinate de Ca Roger Bellon</i> (5, 25, 50 mg) <i>Lederfoline</i> (5, 50, 100, 200, 350 mg) <i>Perfolate</i> (50 mg)
Acide folinique oral	<i>Folinoral</i> (5 et 25 mg) <i>Lederfoline</i> (5, 15, 25, 150 mg) <i>Osfolate</i> (5, 25 mg)

EN PRATIQUE

- Le traitement d'une maladie de Biermer nécessite l'apport de vitamine B12 sous forme d'hydroxocobalamine par voie intramusculaire. Ce traitement doit être poursuivi toute la vie de façon régulière.
- Le traitement des autres carences en vitamine B12 est administré par voie parentérale s'il existe une cause de malabsorption chronique et par voie orale dans tous les autres cas.
- Le traitement des carences en folates se fait par voie orale et peut être préventif dans certaines situations (principalement chimiothérapie).

Notes

Maladie de Biermer

Traitement

Vitamine B12: une injection IM de 1000 µg/j pendant 3 semaines puis une injection IM tous les 3 mois.

Surveillance

faire pratiquer:

- à 8 jours et à 15 jours: NFS, plaquettes, réticulocytes;
- à 3 mois: NFS, plaquettes;
- tous les 2 ans, à vie: fibroscopie gastrique.

Carence en folates

Traitement

Spéciofoline 5 mg: 2 comprimés matin et soir pendant 1 mois;

Surveillance

faire pratiquer à 1 mois: NFS, plaquettes.

Les anémies hémolytiques auto-immunes

Physiopathologie

L'anémie (Hb < 130 g/L chez l'homme, < 115 g/L chez la femme) hémolytique (durée de vie des globules rouges < 120 jours) auto-immune est une anémie le plus souvent normocytaire ($80 < \text{VGM} < 100 \text{ fL}$), très régénérative (réticulocytes > 120 G/L) due à la destruction des globules rouges par des auto-anticorps dirigés contre les antigènes érythrocytaires. Ces auto-anticorps :

- se fixent par leur fragment Fc sur les macrophages tissulaires, permettant la phagocytose des globules rouges dans les tissus (rate, foie) : hémolyse intratissulaire progressive avec anémie modérée, subictère, splénomégalie. Il s'agit souvent d'IgG, actives à 37 °C, reconnaissant le complexe Rhésus ;
- ou activent le complément, qui renforce l'hémolyse intratissulaire en favorisant l'opsonisation (IgM actives à 4 °C), voire entraîne une hémolyse intravasculaire avec fièvre, frissons, ictère, troubles digestifs, hémoglobinurie (hémolysines).

Diagnostic

Le diagnostic de l'anémie hémolytique auto-immune repose sur le test de Coombs direct qui révèle la présence d'immunoglobulines ou de fractions du complément à la surface des globules rouges. Après élution de ces immunoglobulines (chaleur, solvant), il est possible de définir leur nature (IgG, IgM), leur spécificité (I, i, P, etc.) et leur température optimale (4 °C, 37 °C). Il existe cependant des faux négatifs lorsque la densité des anticorps à la surface des hématies n'est pas suffisante (anémie hémolytique auto-immune à test de Coombs négatif).

► Les anémies hémolytiques auto-immunes à auto-anticorps chauds, les plus fréquentes, se traduisent par une anémie normochrome normocytaire ou discrètement macrocytaire, très régénérative, avec éventuellement des érythroblastes circulants et une discrète myélémie. Si l'hémolyse est intravasculaire, on observe une hémoglobinémie et une hémoglobinurie. Le bilan étiologique retrouve dans 50 % des cas une maladie tumorale (syndrome lymphoprolifératif ou tumeur solide), une maladie auto-immune (lupus) ou une prise médicamenteuse (méthyldopa). Dans les autres cas, on parle d'anémie hémolytique auto-immune idiopathique.

► Les anémies hémolytiques auto-immunes à anticorps froids peuvent être transitoires au décours d'une infection, notamment à *Mycoplasma pneumoniae*

(Coombs direct positif de type complément, agglutinine à un taux faible dans le sérum reconnaissant un antigène du système I/i), ou chroniques (maladie chronique des agglutinines froides avec hémolyse modérée et poussées déclenchées par le froid) dans un contexte de syndrome lymphoprolifératif (maladie de Waldenström à IgM à chaîne légère kappa le plus souvent). L'hémoglobinurie paroxystique *a frigore* avec hémoglobinurie paroxystique est une forme rare, le plus souvent observée chez l'enfant après une infection virale, due à un auto-anticorps IgG biphasique reconnaissant un antigène du système P.

Étiologie

Les anémies hémolytiques auto-immunes font partie du cadre plus large des anémies hémolytiques extracorporelles dans lesquelles les globules rouges sont détruits par un facteur externe qui peut être :

- un anticorps qui peut être un auto-anticorps (anémie hémolytique auto-immune), un allo-anticorps (erreur transfusionnelle par incompatibilité ABO, maladie hémolytique néonatale) ou un complexe immun circulant se fixant de façon non spécifique sur le globule rouge (accident immuno-allergique dû à un médicament) ;
- une substance toxique, qu'il s'agisse d'une toxine bactérienne (ménin-gocoque), d'un venin d'origine animale (abeille, serpent, araignée), d'un agent chimique (arsenic, plomb, cuivre, eau distillée, hypophosphorémie sévère, brûlures étendues) ou d'un parasite (paludisme, babésiose) ;
- un obstacle mécanique avec présence de schizocytes sur les frottis sanguins : micro-angiopathie (syndrome hémolytique et urémique, syndrome de Moschcowitz, hypertension artérielle maligne, éclampsie), prothèse valvulaire cardiaque, rétrécissement aortique, circulation extracorporelle.

Objectifs

du traitement

- ▶ Stopper l'hémolyse en urgence.
- ▶ Supprimer la cause de l'hémolyse lorsqu'elle est identifiée.
- ▶ Prévenir les récurrences.

Conduite

du traitement

Les anémies hémolytiques auto-immunes à auto-anticorps chauds

Il s'agit de maladies graves qui peuvent engager le pronostic vital (mortalité évaluée entre 10 et 20 %). Elles nécessitent :

- une corticothérapie en urgence (prednisone : 1 mg/kg/j) associée à des protecteurs gastriques (*Mopral* : 20 mg/j) et à des apports d'acide folique (*Spéciafoldine* 1 cp/j). Ce traitement permet d'observer une amélioration plus ou moins rapide, parfois après seulement une à deux semaines. La décroissance de la corticothérapie est entreprise après 3 semaines de traitement, par palier de 10 mg par semaine jusqu'à 1/2 mg/kg/j puis par palier de 5 mg par mois. L'interruption définitive est envisagée après plusieurs mois, lorsque l'anémie et les signes d'hémolyse ont disparu et que le test de Coombs direct est négatif ;
- en cas d'échec des corticoïdes, les immunosuppresseurs (cyclophospha-

mide ou *Endoxan*, azathioprine ou *Imurel*, voire ciclosporine ou *Néoral*), et/ou la splénectomie peuvent être utilisés plus ou moins rapidement en fonction de la gravité de l'hémolyse et de sa tolérance. Le danazol (*Danatrol*, antigonadotrope à faible activité androgénique, gélules à 200 mg, 2 à 3 par jour) peut être utilisé dans les formes peu agressives, en surveillant le bilan hépatique.

Les transfusions de concentrés érythrocytaires sont d'un intérêt limité. Les auto-anticorps reconnaissent en général les globules rouges transfusés. On les utilise en cas d'hémolyse sévère mal tolérée, sous forme de petits volumes de manière régulière (par exemple tous les jours).

Les anémies hémolytiques auto-immunes à auto-anticorps froids

Ces anémies hémolytiques guérissent en général spontanément lorsqu'elles surviennent au décours d'une infection. Un

apport d'acide folique favorise la régénération médullaire. Si des transfusions de concentrés érythrocytaires sont nécessaires, ils doivent être isogroupes, y compris dans le système P s'il s'agit d'une hémoglobinurie paroxystique *a frigore*, et réchauffés.

La maladie des agglutines froides nécessite surtout des mesures préventives des crises hémolytiques :

- éviter tout refroidissement par le port de vêtements appropriés (gants, bonnet, chaussettes de laine) ;
- réchauffer le sang à 37 °C avant de le transfuser ;
- éventuellement utiliser le chlorambucil (*Chloraminophène*, gélules à 2 mg), par exemple dans la maladie de Waldenström. Les corticoïdes et la splénectomie sont inutiles car inefficaces ;
- apports réguliers d'acide folique (*Spéciafoldine*, cp à 5 mg) pour favoriser la régénération ;
- traitement de l'affection sous-jacente éventuelle.

EN PRATIQUE

- Ne pas méconnaître la gravité de certaines anémies hémolytiques auto-immunes à auto-anticorps chauds qui peuvent nécessiter un traitement en urgence et mettent en jeu le pronostic vital.
- Lorsqu'il existe une réponse aux corticoïdes, la décroissance doit être très lentement progressive. Cette corticothérapie au long cours impose de prévenir ses complications potentielles (régime peu salé, sans sucres rapides, protecteurs gastriques, surveillance ionique et glycémique).
- Réserver les corticoïdes et les immunosuppresseurs aux anémies hémolytiques auto-immunes à auto-anticorps chauds tandis que les anémies hémolytiques auto-immunes à auto-anticorps froids ne relèvent que de traitements symptomatiques.

Traitement d'attaque

Solupred 20 mg : 4 cp/j (2 le matin, 2 à midi) à prendre au moment d'un repas, pendant 3 semaines.

Mopral 20 mg : 1 cp le soir pendant 3 semaines.

Spéciofoline : 2 cp le matin, 2 cp le soir pendant 3 semaines.

Régime peu salé. Attention aux sucres rapides.

Surveillance

NFS, plaquettes, réticulocytes, 2 fois par semaine pendant 3 semaines.

Ionogramme sanguin, glycémie à jeun dans les 10 jours qui suivent.

Rendez-vous

Patient à revoir dans les 10 jours qui suivent pour apprécier la tolérance du traitement et son efficacité

Notes

La drépanocytose ou anémie falciforme

Physiopathologie

La drépanocytose est une maladie héréditaire de l'hémoglobine due au remplacement du sixième acide aminé de la chaîne β de la globine, un acide glutamique, par une valine. Cette hémoglobine mutée s'appelle hémoglobine S (*Sickle cell disease*). La mutation modifie considérablement les propriétés physicochimiques de l'hémoglobine. En situation d'hypoxie, les molécules d'hémoglobine se polymérisent et forment des fibres intracellulaires qui déforment le globule rouge (aspect en faucille ou en feuille de houx = anémie falciforme). Ces cellules rigides sont fragiles et facilement détruites (hémolyse). Elles peuvent aussi obstruer la circulation (accidents vaso-occlusifs).

La transmission de la maladie est autosomale récessive : les hétérozygotes sont dits AS et les homozygotes sont dits SS.

Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques sont observées chez les homozygotes et les doubles hétérozygotes (un gène Hb S, un gène porteur d'une autre mutation de la globine β telles que Hb C ou β -thalassémie). La persistance d'hémoglobine fœtale (Hb F), variable selon les individus, a un effet protecteur dans la drépanocytose homozygote. La drépanocytose hétérozygote (encore appelée trait drépanocytaire) est le plus souvent asymptomatique. L'électrophorèse de l'hémoglobine révèle la présence d'hémoglobine S qui représente 40 à 45 % de la totalité de l'hémoglobine dans la forme hétérozygote, 90 % chez les homozygotes. La falciformation des hématies peut être observée si on les place dans un milieu privé d'oxygène (test d'Emmel). La drépanocytose homozygote, en revanche, a de multiples conséquences cliniques. Les premières manifestations apparaissent après quelques mois de vie, quand l'hémoglobine drépanocytaire a progressivement remplacé l'hémoglobine fœtale. La maladie provoque une hémolyse chronique avec ses manifestations cliniques (ictère conjonctival, splénomégalie, retard staturopondéral), radiologiques (transparence inhabituelle des os des membres et du rachis, épaississement des os de la voûte du crâne) et biologique (anémie normochrome, normocytaire, très régénérative avec hyperleucytose à polynucléaires neutrophiles et tendance à la thrombocytose). Une aggravation brutale de l'anémie est possible par séquestration splénique aiguë ou par érythroblastopénie (parvovirus B19).

Les crises vaso-occlusives surviennent essentiellement dans la petite enfance et l'adolescence. Elles sont spontanées ou, plus souvent, provoquées par une infection, une exposition au froid ou un effort intense qui augmentent les besoins en oxygène. Elles se traduisent par des crises douloureuses souvent fébriles, souvent très intenses. Leur expression clinique est très variable en

fonction de l'organe atteint. Elles peuvent prendre l'aspect d'une urgence chirurgicale en cas d'atteinte viscérale ou laisser des séquelles (déficit neurologique, lésions osseuses, nécrose papillaire rénale).

Les infarctus spléniques entraînent une asplénie fonctionnelle qui favorise les complications infectieuses (méningite à méningocoque, pneumonie à pneumocoque ou à *Haemophilus influenzae*, ostéomyélite à salmonelles). En revanche, la drépanocytose protège relativement contre le paludisme.

Évolution de la maladie

Les complications chroniques sont les séquelles des épisodes d'ischémie aiguë, les ulcères de jambes (50 % des malades), les nécroses osseuses aseptiques (hanches et épaules), la rétinopathie proliférative, l'insuffisance rénale ou respiratoire chronique, la lithiase pigmentaire.

Les autres hémoglobinopathies proches de la drépanocytose sont l'hémoglobinoïde C en Afrique, et l'hémoglobinoïde E dans le Sud-Est asiatique, symptomatiques si homozygote.

Objectifs

du traitement

Prévenir les complications de la maladie.

Conduite

du traitement

En situation basale

- ▶ Mise à jour régulière des vaccinations (hépatite B, pneumocoque, *Hemophilus*).
- ▶ Hydratation régulière et importante, en évitant les boissons glacées.
- ▶ Éviter les efforts violents, les variations brusques de température.
- ▶ En cas de fièvre modérée : antipyrétiques (aspirine, *Algotropyl*).
- ▶ Consultation médicale pour toute infection, même banale.
- ▶ Pas de voyage en avion mal pressurisé, de séjour en haute altitude.
- ▶ Apports réguliers d'acide folique (*Spéciafoldine*), de vitamine C (par exemple : *Laroscorbine*, *Vitascorbol*), de vitamine E (ex. : *Ephynal*, *Toco 500*) et d'oligozinc (ex. : *Oligosol zinc*).
- ▶ Apport de fer précoce en cas de grossesse.

- ▶ *Oracilline* en continu chez le petit enfant en raison de l'asplénie fonctionnelle après quelques épisodes d'infarctus splénique.

En cas d'anesthésie générale et au moment d'un accouchement

- ▶ Oxygénation, hydratation.
- ▶ Transfusion préventive éventuelle.
- ▶ Éviter toute compression ou striction.
- ▶ Antibiothérapie large spectre en post-opératoire.

En situation de crise drépanocytaire peu sévère

- ▶ Repos au chaud.
- ▶ Antalgiques (aspirine, paracétamol).
- ▶ Boissons abondantes.

En situation de crise drépanocytaire plus sévère

- ▶ Repos au chaud.
- ▶ Hyperhydratation par voie veineuse.
- ▶ Oxygénation par sonde nasale.
- ▶ Traitement antalgique puissant.
- ▶ Éventuellement vasodilatateurs par voie intraveineuse (*Torental*).
- ▶ Traitement de la cause déclenchante.

En situation de crise drépanocytaire très grave

- Transfusions répétées pour diluer l'hémoglobine S (Hb S).
- Échanges transfusionnels (jusqu'à Hb S < 20 %).

La splénectomie est utile en cas de volumineuse splénomégalie, de crises itératives de séquestration splénique aiguë, d'infarctus à répétition. Elle impose un renforcement des mesures prophylactiques anti-infectieuses. L'utilisation de médicaments qui augmentent la synthèse de l'hémoglobine F (ex. : *Hydréa*) est à l'étude.

EN PRATIQUE

Un suivi médical régulier par une équipe multidisciplinaire, l'information et l'éducation du patient et de sa famille sont **essentiels**.

Chaque patient doit avoir un dossier réunissant groupe sanguin et histoire de la maladie. Les crises drépanocytaires prédominent dans l'enfance et l'adolescence puis s'atténuent. À l'âge adulte, c'est la prise en charge des séquelles qui prédomine.

La transfusion sanguine est réservée à des situations bien particulières : crise vaso-occlusive sévère, ou préparation d'un accouchement ou d'une intervention.

Notes

Traitement prescrit à l'entrée de l'hiver

Oracilline : 1 cp/j pendant 2 mois;

Spéciafoldine : 1 cp tous les jours pendant 2 mois;

Larascorbine : 1 cp effervescent le matin pendant 3 semaines;

puis Oligosol Zinc : 1 ampoule par jour, le matin à jeun, pendant 3 semaines;

puis Toco 500 : 1 capsule par jour pendant 3 semaines.

Surveillance

NFS, plaquettes à 2 mois ou plus rapidement en cas d'asthénie ou de douleur.

Rendez-vous

Consultation de surveillance à 2 mois.

EXEMPLE D'ORDONNANCE

Les syndromes thalassémiques

Physiopathologie

Les syndromes thalassémiques sont des maladies héréditaires de l'hémoglobine caractérisées par un déséquilibre de synthèse des chaînes alpha par rapport aux chaînes non alpha de la globine. On distingue :

- les alpha-thalassémies par défaut de synthèse des chaînes alpha;
- les bêta-thalassémies par défaut de synthèse des chaînes non alpha.

Il en résulte une microcytose plus ou moins marquée, avec ou sans anémie. Les syndromes thalassémiques ont une transmission autosomale récessive. Les anomalies génétiques sont soit des délétions (surtout dans les alpha-thalassémies), parfois très étendues, soit des mutations (surtout dans les bêta-thalassémies).

Les bêta-thalassémies

Ce sont les plus communes en Europe. Particulièrement fréquentes autour du bassin méditerranéen (*thalassa*), on les rencontre aussi en Afrique et en Orient. On les classe en fonction de la synthèse résiduelle de chaînes β : (β 0 = absence totale de chaîne β , β + = diminution de la synthèse des chaînes β), de leur caractère homozygote ou hétérozygote et de leur sévérité : majeure, intermédiaire ou mineure.

► La bêta-thalassémie majeure (homozygote) ou maladie de Cooley se manifeste dès l'enfance par une pâleur cutanéomuqueuse et un subictère, un hépatosplénomégalie, un retard staturo-pondéral et des modifications du squelette confirmées par les examens radiologiques osseux (amincissement des corticales, épaississement de la voûte crânienne avec aspect en poil de brosse). Le bilan biologique montre une anémie hypochrome microcytaire très régénérative avec fer sérique et ferritine normaux. L'électrophorèse de l'hémoglobine fait le diagnostic : Hb A1 absente ou très diminuée, Hb A2 normale ou diminuée, Hb F entre 50 et 80 %.

► Les bêta-thalassémies intermédiaires sont très polymorphes sur le plan clinique et biologique. Elles se caractérisent par une anémie microcytaire, hypochrome régénérative à fer sérique normal. L'électrophorèse de l'Hb montre une augmentation de l'Hb A2 et de l'Hb F.

► Les bêta-thalassémies hétérozygotes sont cliniquement asymptomatiques. L'hémoграмme montre une pseudopolyglobulie microcytaire : augmentation du nombre de globules rouges mais hémoglobine et hématocrite normaux et VGM abaissé aux environs de $70 \mu^3$. Le diagnostic est confirmé par l'électrophorèse de l'Hb qui montre une augmentation de l'Hb A2 (à condition qu'il n'y ait pas de carence martiale associée). Le seul risque est pour la descendance : thalassémie homozygote s'il y a union entre 2 hétérozygotes.

Les alpha-thalassémies

L'expression clinique et biologique des alpha-thalassémies dépend du nombre de gènes alpha (4 gènes fonctionnels) atteints :

- quatre gènes atteints : anasarque fœtoplacentaire entraînant la mort *in utero* ou à la naissance;
- trois gènes atteints : hémoglobinoase H entraînant une anémie hémolytique peu sévère;
- deux gènes atteints : alpha-thalassémie mineure avec microcytose isolée et Hb A₂ diminuée;
- un gène atteint : alpha-thalassémie silencieuse, même à l'électrophorèse de l'hémoglobine.

D'autres syndromes thalassémiques existent :

- hémoglobine Lepore par *crossing over* entre les gènes β et δ . Sa symptomatologie est proche de celle des β -thalassémies;
- persistance héréditaire de l'hémoglobine F par défaut de synthèse des chaînes bêta et delta, compensé par une synthèse de chaînes gamma s'associant aux chaînes alpha pour former de l'hémoglobine F en quantité importante (de 20 à 100 %).

Objectifs

du traitement

Il ne s'applique qu'aux formes symptomatiques.

Il vise à maintenir l'hémoglobine au-dessus de 90 g/L pour permettre une croissance normale.

REMARQUE

Ce qu'il ne faut pas faire : donner du fer dans une anémie microcytaire sans carence martiale avérée.

Le traitement

de la maladie de Cooley

Il repose sur les transfusions de concentrés érythrocytaires pour maintenir l'hémoglobine aux environs de 9 g/dl pendant la période de croissance.

Il entraîne une surcharge en fer que les chélateurs du fer (desferoxamine ou *Desféral* ampoules à 500 mg, 40 mg/kg

à la pompe en sous-cutané, en continu) s'efforcent de limiter.

Cependant, ces chélateurs ne font que retarder l'apparition d'une hémochromatose secondaire.

La splénectomie peut être utile pour réduire les besoins transfusionnels, sous couvert d'une vaccination antipneumococcique et d'une prophylaxie continue des complications infectieuses par *Oracilline*.

L'apport régulier d'acide folique (*Spéciafoldine*), de vitamine E (ex. : *Ephynal*, *Toco 500*) et d'oligozinc (ex. : *Oligosol zinc*) serait utile pour réduire l'intensité de l'hémolyse. La vitamine C serait toxique pour le myocarde en favorisant la libération de fer.

L'allogreffe de moelle est proposée chez l'enfant dans les formes graves, lorsqu'il existe un donneur familial HLA-identique. Le pronostic est sévère : risque élevé de décès dans l'enfance ou à l'adolescence par anémie aiguë, complication infectieuse ou hémochromatose secondaire aux transfusions.



La prévention des syndromes thalassémiques graves

La prévention repose sur le diagnostic anténatal pour les couples qui le souhaitent :

→ soit sur sang fœtal de 18 à 20 semaines de grossesse ;

→ soit par biopsie de trophoblastes jusqu'à la fin du premier trimestre.

Il faut donc recommander une consultation pour conseil génétique lorsqu'il existe une thalassémie hétérozygote chez chacun des membres d'un couple.

Notes

Traitement

Oraciline : 1 cp/j ;

Spéciofoline : 1 cp/j ;

Oligosol Zinc : 1 ampoule par jour, le matin à jeun pendant 1 mois ; puis Toço 500 : 1 capsule par jour pendant 1 mois ;

Desfêrol : 40 mg/kg/24 heures en perfusion continue par voie SC.

Surveillance

NFS, plaquettes par mois ou plus rapidement si asthénie.

Rendez-vous

Consultation de surveillance à 1 mois.

Les enzymopathies du globule rouge

Physiopathologie

Les principaux déficits enzymatiques affectant le globule rouge touchent la glycolyse aérobie (shunt des pentoses : déficit en glucose-6-phosphate deshydrogénase) ou anaérobie (voie d'Embden-Meyerhof : déficit en pyruvate kinase). Il en existe beaucoup d'autres mais ils sont rares : phosphohexose isomérase, pyrimidine 5'nucléotidase, triose phosphate isomérase, glutathion réductase, glutathion peroxydase.

Déficit en glucose-6-phosphate deshydrogénase

Il existe deux isoformes normales de la glucose-6-phosphate deshydrogénase : la forme A prédomine en Afrique et la forme B dans le reste du monde. Le déficit en glucose-6-phosphate deshydrogénase est l'enzymopathie la plus répandue dans le monde. Elle entraîne une anémie hémolytique caractéristique par ses circonstances de survenue. Le déficit ne suffit pas à provoquer l'hémolyse. Celle-ci est déclenchée par une agression oxydative. Les agressions les plus typiques sont la prise de certains médicaments (en particulier la quinine, les sulfamides, les quinolones), la survenue d'une infection ou l'ingestion de fèves (d'où le nom de favisme donné autrefois à la maladie). La transmission génétique de la maladie se fait sur le mode récessif lié à l'X. Il existe près de 150 mutations différentes, de gravité très variable. Les mutations de l'isoforme A de l'enzyme sont habituellement moins graves que celles de l'isoforme B. Le diagnostic, évoqué sur l'histoire clinique et sur la présence de corps de Heinz dans les hématies, est confirmé par le dosage enzymatique.

Déficit en pyruvate kinase

C'est une enzymopathie beaucoup plus rare que le déficit en glucose-6-phosphate deshydrogénase. Il se rencontre dans toutes les ethnies et dans les 2 sexes car sa transmission est autosomique récessive. La pyruvate kinase est une enzyme de la glycolyse anaérobie qui fournit l'énergie aux globules rouges sous forme d'ATP. La diminution du taux d'ATP intra-érythrocytaire fragilise le globule rouge et favorise sa destruction splénique. Sur le plan clinique, c'est une anémie hémolytique chronique découverte soit dès la naissance sous forme d'un ictère néonatal, soit dans les premières années de la vie devant une anémie hémolytique chronique avec ictère et splénomégalie. Les formes les plus sévères peuvent entraîner une lithiase pigmentaire, des modifications osseuses et des ulcères de jambe. Le diagnostic repose sur le dosage de l'activité enzymatique (< 30 %) et l'augmentation de l'autohémolyse des globules rouges *in vitro*, non corrigée par le glucose mais corrigée par l'ATP.

Objectifs du traitement

- ▶ Prévenir la survenue d'une crise d'hémolyse dans le déficit en glucose-6-phosphate deshydrogénase.
- ▶ Corriger les conséquences de l'hémolyse chronique dans le déficit en pyruvate kinase.

Conduite du traitement

Déficit en glucose-6-phosphate deshydrogénase

Le traitement est préventif. Une liste des médicaments et substances interdites est remise au malade.

En cas d'hémolyse, l'apport d'acide folique *per os* (*Spéciafoldine*, cp à 5 mg, 6 cp/j pendant un mois) est recommandé.

Une transfusion de concentrés érythrocytaires phénotypés déleucocytés, une exsanguinotransfusion (chez le nouveau-né) ou une épuration extrarénale peuvent être nécessaires en cas d'hémolyse intravasculaire sévère.

Déficit en pyruvate kinase

Le traitement symptomatique consiste à donner en continu de l'acide folique par voie orale et à transfuser des concentrés érythrocytaires phénotypés déleucocytés en cas d'anémie mal supportée. La splénectomie n'est pas toujours efficace.

Remarque à l'intention du malade

S'il présente un déficit en glucose-6-phosphate deshydrogénase, il doit en avertir systématiquement les médecins et ne jamais prendre les médicaments et substances indiqués ci-après.

Principaux médicaments et substances susceptibles d'induire une hémolyse en cas de déficit en glucose-6-phosphate deshydrogénase :

- antimalariques* : quinine, chloroquine et tous les dérivés;
- sulfamides* : antibiotiques, antidiabétiques, diurétiques;
- antibiotiques* : furadoïne, chloramphénicol;

antalgiques : aspirine, phénacétine, glafénine, pyramidon;

divers : probénécide, trinitrotoluène, bleu de méthylène, dimercaptol, phénylhydrazine, néosolvarsan, vitamine C, Vitamine K, nitrates, fèves.

Remarque à l'intention du médecin de famille

Les substances énumérées ne sont pas nécessairement dangereuses chez tous les sujets déficients en glucose-6-phosphate deshydrogénase en raison du polymorphisme de l'affection. Cependant, leur tolérance est imprévisible. Par ailleurs, cette liste n'est pas exhaustive.

La maladie de Minkowski-Chauffard

Physiopathologie

La maladie décrite par Minkowski et Chauffard en 1907, encore appelée microsphérocytose héréditaire, est une anémie hémolytique corpusculaire héréditaire due à une anomalie de l'une des protéines (en général la spectrine) qui constituent la structure du cytosquelette des globules rouges. Transmise sur le mode autosomal dominant (75 % des cas) ou récessif (25 % des cas), sa fréquence est évaluée à 1 pour 5 000 habitants en Europe occidentale mais elle est probablement sous estimée car de nombreuses formes sont inapparentes.

Les globules rouges rigidifiés par les anomalies du cytosquelette ont perdu leur déformabilité et sont mal adaptés aux conditions de circulation dans les sinusoides de la rate (capillaires étroits, baisse du pH et de la concentration en glucose) où ils sont détruits et phagocytés par les macrophages. *In vitro*, ce phénomène est observé lorsque les globules rouges sont maintenus dans un milieu sans glucose (test d'autohémolyse partiellement corrigée par le glucose).

Expression clinique

L'expression clinique de la maladie est très variable : de la latence complète à l'hémolyse sévère. Dans la forme typique, les premières manifestations apparaissent dans l'enfance sous forme d'un ictère modéré avec splénomégalie presque constante, souvent dans un contexte d'antécédents familiaux. Des épisodes d'hémolyse plus intense sont déclenchés par un événement intercurrent, notamment infectieux.

Expression biologique

C'est une anémie normochrome normocytaire très régénérative avec présence de sphérocytes sur les frottis sanguins et signes d'hémolyse (augmentation de la bilirubine libre, baisse de l'haptoglobine). Le test d'autohémolyse *in vitro* et le test de résistance osmotique confirment le diagnostic.

Complications

De la lithiase biliaire pigmentaire secondaire à l'hyperproduction de bilirubine, comme toute hémolyse chronique, les crises de déglobulisation par érythroblastopénie transitoire (infection à parvovirus B19) et, dans les formes graves, les ulcères de jambe et l'apparition de foyers d'hématopoïèse extramédullaire.

- ## Conduite du traitement

- La splénectomie induit une thrombocy-tose parfois très importante qui justifie un traitement anticoagulant pour prévenir les thromboses, notamment portales, jusqu'à normalisation du chiffre des plaquettes.

Notes

EXEMPLE D'ORDONNANCE

[illegible]

Les leucémies aiguës

Physiopathologie

Les leucémies aiguës sont des proliférations malignes du tissu hématopoïétique, caractérisées par la présence dans la moelle d'un clone de cellules immatures, appelées blastes, qui représentent plus de 30 % de l'ensemble des cellules médullaires. Elles s'accompagnent d'une insuffisance de production des autres cellules hématopoïétiques et entraînent rapidement la mort en l'absence de traitement. On distingue les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) et les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL).

Étiologie

Certains facteurs prédisposent à la survenue d'une leucémie aiguë, alors considérée comme secondaire. Il s'agit d'anomalies génétiques associées à une instabilité chromosomique (trisomie 21, maladie de Fanconi, syndrome de Bloom, ataxie-télangiectasie), de l'exposition à certains toxiques chimiques (benzène et dérivés, insecticides et herbicides, chimiothérapies, notamment par les alkylants et les inhibiteurs des topo-isomérases) et physiques (irradiation accidentelle ou thérapeutique) et des syndromes myéloprolifératifs ou myélodysplasiques. En l'absence de ces facteurs, on parle de leucémie aiguë *de novo*.

Expression clinique

Le début est le plus souvent brutal. Les symptômes remontent rarement à plus d'un mois, souvent à moins d'une semaine. Il s'agit le plus souvent des conséquences de la cytopénie, d'un syndrome tumoral, de douleurs osseuses ou d'une altération de l'état général, rarement d'une détresse respiratoire ou d'un syndrome confusionnel (formes hyperleucocytaires). Le début peut être plus progressif lorsque la leucémie aiguë correspond à l'évolution d'un état préleucémique. En dehors de l'hypertrophie des organes hématopoïétiques, inconstante, l'examen peut découvrir une atteinte cutanée (nodules violacés indolores, durs, enchâssés) ou neuroméningée (hypertension intracrânienne, paralysie d'un nerf crânien, hypoesthésie de la houppe du menton), une infiltration testiculaire ou une hypertrophie gingivale.

Diagnostic

Les anomalies de l'hémogramme sont très variables : les globules blancs peuvent être normaux (20 %), diminués (20 %) ou augmentés (60 %), pouvant dépasser 100 G/L, avec neutropénie et blastes circulants. L'anémie et la thrombopénie sont retrouvées dans 90 % des cas. Le myélogramme affirme le diagnostic : plus de 30 % des cellules médullaires sont des blastes. Il permet leur caractérisation cytologique et cytochimique (classification FAB distinguant les LAM 1 à 7 et les LAL 1 à 3), cytogénétique (anomalies clonales, de nombre ou de structure), immunologique (phénotype des cellules leucémiques), éventuellement moléculaire.

Le bilan préthérapeutique doit aussi rechercher un syndrome de lyse responsable d'un syndrome de coagulation intravasculaire disséminée (en particulier dans les LAM3), d'une augmentation du lysozyme sérique et urinaire (formes monoblastiques) d'une hypocalcémie ou d'une hyperuricémie qui seront aggravées par le traitement initial. La ponction lombaire permet de rechercher une localisation méningée asymptomatique.

Âge et sexe de prédilection : Homme > Femme, à tout âge : enfant et adulte.

LAL : pic entre 5 et 15 ans puis réaugmentation régulière après 45 ans.

LAM : pic de fréquence avant 5 ans puis augmentation régulière avec l'âge. Prédominant chez l'adulte.

Incidence : 4 cas par an pour 100 000 habitants; 3^e rang des hémopathies malignes. Vingtième cause de décès par cancer chez l'adulte; première chez l'enfant.

Objectifs du traitement

- D'abord obtenir une rémission complète.
- Ensuite prévenir la survenue d'une rechute.

Conduite du traitement

Le traitement des leucémies aiguës repose essentiellement sur la polychimiothérapie.

Le traitement des leucémies aiguës myéloblastiques

Le traitement d'induction de la réponse complète associe classiquement une anthracycline (*Idarubicine*, *Céribidine*) à de la cytosine-arabine (*Aracytine*). Il induit une aplasie de 21 jours et permet d'obtenir une réponse complète (moins

de 5 % de blastes dans la moelle) dans 70 à 80 % des cas.

Au diagnostic d'une leucémie aiguë, le nombre des cellules blastiques est de l'ordre de 10^{12} dans l'organisme. Lorsque la réponse complète est obtenue, il reste de l'ordre de 10^9 cellules leucémiques dans l'organisme. En l'absence de traitement complémentaire, cette « maladie résiduelle » est à l'origine d'une rechute souvent rapide.

► Chez les sujets de moins de 45 ans, quand il existe un donneur familial HLA identique, on réalise ensuite une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

► Chez les sujets de plus de 45 ans ou quand il n'existe pas de donneur familial HLA identique, le traitement complémentaire comporte le plus souvent 2 cures de chimiothérapie associant diversement une anthracycline, la cytosine arabinoside, l'étoposide ou l'amsacrine.

La place d'un traitement cytotoxique particulièrement lourd suivi d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques prélevées à l'issue du traitement d'induction reste à déterminer.



Cas particuliers

► La leucémie à promyélocytes (LAM3)

La LAM3 se caractérise par l'existence d'une CIVD au diagnostic, la présence, dans les cellules leucémiques, de bâtonnets d'Auer en fagots et d'une translocation t (15; 17), et sa sensibilité à la trétinoïne (*Vésanoïde* : capsules à 10 mg; 45 mg/m²/j) qui induit la différenciation des cellules leucémiques en polynucléaires neutrophiles. Ce médicament peut induire un syndrome « ATRA », conséquence d'une ascension rapide du chiffre des globules blancs. Il diminue l'efficacité contraceptive des progestatifs et ne doit pas être associé aux cyclines. L'association de ce dérivé de la vitamine A à la chimiothérapie permet de corriger cet effet et d'obtenir plus de 90 % de réponse complète à l'issue du traitement d'induction et un taux de guérison supérieur à 75 %.

► Le sarcome granulocyttaire ou chlorome

Ces termes désignent une prolifération des cellules leucémiques myéloïdes dans un tissu autre que la moelle hématopoïétique. Il s'agit notamment de localisations rétroorbitaires chez l'enfant, de tumeurs osseuses ou ganglionnaires chez l'adulte. Toutes les autres localisations viscérales sont possibles mais rares. Dans des situations exceptionnelles, ces tumeurs sont isolées, sans atteinte médullaire. Sur le plan thérapeutique, on associe, à la chimiothérapie, une irradiation de la localisation viscérale.



Le traitement des leucémies aiguës lympholastiques

Le traitement d'induction de la réponse complète associe des corticoïdes à des agents cytotoxiques dont les plus efficaces sont le cyclophosphamide, les alcaloïdes de la pervenche, les anthracyclines et l'asparaginase. La réponse complète est obtenue dans 75 à 80 % des cas. Comme dans les LAM, un traitement complémentaire est nécessaire pour réduire le risque de récurrence. En fonction de l'âge et du terrain, il comporte soit une allogreffe de moelle, soit une chimiothérapie complémentaire. La place d'un traitement cytotoxique particulièrement lourd suivi d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques prélevées à l'issue du traitement d'induction reste à déterminer.



Le traitement des localisations neuroméningées

Lorsqu'il existe une localisation neuroméningée au diagnostic, on associe le méthotrexate à fortes doses avec sauvetage à l'acide folinique aux injections intratécales de méthotrexate et de cytosine-arabine. Dans les LAL, ce traitement est réalisé à titre prophylactique.

EN PRATIQUE

LA PRÉPARATION AU TRAITEMENT CYTOTOXIQUE

Le traitement cytotoxique n'est mis en route qu'après avoir préparé le malade pour pallier l'aggravation du syndrome de lyse et maîtriser les complications infectieuses et hémorragiques.

À partir de 38 °C, un traitement antibiotique à large spectre immédiat s'impose, sans attendre les résultats des examens bactériologiques. Il est administré par voie intraveineuse et associe le plus souvent une céphalosporine de troisième génération et un aminoside. Des mesures d'isolement en chambre protégée, une décontamination digestive prévenant la translocation de germes endogènes et des bains de bouche destinés à limiter la surinfection bactérienne ou fongique des mucites sont nécessaires.

Les transfusions de concentrés érythrocytaires phénotypés déleucocytés et de plaquettes sont réalisées en fonction de l'hémogramme, de la tolérance clinique de la cytopénie et de l'existence éventuelle d'une CIVD après détermination du groupe sanguin ABO, rhésus complet, Kell, Duffy et Kidd et recherche d'agglutinines irrégulières. Une voie d'abord centrale, généralement sous-clavière, permet une hyperhydratation et une alcalinisation, d'autant plus importantes que la leucocytose est plus élevée et qu'il existe un syndrome de lyse. Des hypo-uricémiantes (allopurinol : *Zyloric*, urate-oxydase : *Uricozyme*) permettent de corriger l'hyperuricémie.

L'existence d'une CIVD impose la transfusion de plasma frais congelé, de fibrinogène et de plaquettes, parfois associés à de faibles doses d'héparine en perfusion intraveineuse continue. Elle disparaît lorsque le patient est en aplasie sous l'effet du traitement.

RÉSULTATS DU TRAITEMENT

Ils sont influencés par plusieurs facteurs pronostiques :

- l'âge du patient : les LAL de l'enfant entre 5 et 15 ans répondent mieux à la polychimiothérapie que celles de l'adulte. La réponse au traitement diminue chez les sujets âgés de plus de 60 ans;
- la réponse des leucémies aiguës secondaires est très inférieure à celle des leucémies aiguës *de novo*;
- l'hyperleucocytose.

Certaines formes cytologiques (LAM6, LAM7) et certaines anomalies cytogénétiques sont de mauvais pronostic tandis que la LAM3 est celle qui répond le mieux au traitement.

Une rechute survient dans 25 à 100 % des cas en fonction de la leucémie aiguë et du terrain, dans un délai moyen de 18 mois. L'obtention d'une seconde réponse complète est plus difficile. Lorsqu'elle est obtenue, cette réponse est de courte durée en l'absence d'allogreffe de moelle.

En cas d'échec du traitement initial, la survie n'excède pas quelques semaines.

EXEMPLE D'ORDONNANCE

Le traitement est conduit en milieu hospitalier.

Notes

Notes

Les syndromes myélodysplasiques

Physiopathologie

Les syndromes myélodysplasiques, longtemps appelés anémies réfractaires, sont des hémopathies clonales acquises caractérisées par une hématopoïèse inefficace. Ils sont la conséquence d'une atteinte de la cellule souche hématopoïétique. La richesse de la moelle contraste avec la cytopénie périphérique qui peut concerner une, deux ou les trois lignées sanguines.

Étiologie

L'origine des syndromes myélodysplasiques est multifactorielle. Divers facteurs étiologiques favorisent leur survenue. L'existence de facteurs génétiques est suggérée par de rares formes familiales (2 %) qui touchent le plus souvent des sujets jeunes. Alors que l'exposition aux inhibiteurs de topoisomérase II (étoposide, téniposide) induit d'emblée des leucémies aiguës myéloïdes, l'exposition aux alkylants induit plus volontiers un syndrome myélodysplasique qui se transforme secondairement en leucémie aiguë myéloïde. Il en est de même de l'exposition au benzène ou aux radiations ionisantes. Le rôle des insecticides, des pesticides, des engrais ou des poussières de céréales pourrait expliquer la fréquence de ces syndromes dans le monde agricole. Enfin, le rôle favorisant du tabac est discuté mais non prouvé. Dans la plupart des cas, aucun de ces facteurs favorisants n'est retrouvé.

Diagnostic

La maladie peut être longtemps asymptomatique. Lorsque des signes cliniques apparaissent, ils se limitent habituellement aux conséquences non spécifiques de la cytopénie : syndrome anémique, manifestations infectieuses ou hémorragiques. Une splénomégalie n'est observée que dans 20 % des cas, le plus souvent chez des patients atteints de leucémie myélomonocytaire chronique. Des manifestations auto-immunes peuvent être associées.

Les anomalies de l'hémogramme peuvent être discrètes au début. Elles associent diversement une anémie normochrome, normo- ou discrètement macrocytaire, arégénérative, une leuconéutropénie et une thrombopénie. Une monocytose importante caractérise la leucémie myélomonocytaire chronique. Les anomalies cytologiques sont évocatrices : poikilocytose, dégranulation des polynucléaires neutrophiles, plaquettes géantes, parfois micromégacaryocytes circulants.

Le myélogramme fait habituellement le diagnostic. Dans une moelle riche, on observe des signes de dysérythropoïèse (asynchronisme nucléocytoplasmique, macrocytose), de dysgranulopoïèse (dégranulation) et de dysmégacaryopoïèse (micromégacaryocytes). La présence de ferritine dans

les érythroblastes, identifiée par la coloration de Perls, caractérise les sidéroblastes. Leur nombre augmente (> 15 % des érythroblastes acidophiles) dans l'anémie sidéroblastique acquise idiopathique. La présence de cellules jeunes ou d'un excès de monocytes ou de sidéroblastes permet de distinguer plusieurs syndromes dans la classification FAB.

**Tableau IV. Classification FAB
des myélodysplasies : principaux critères**

	% Blastos moelle	Spécificité
Anémie réfractaire (AR)	< 5 %	
Anémie réfractaire sidéroblastique acquise idiopathique (ARSAI)	< 5 %	Sidéroblastes en couronne
Anémie réfractaire avec excès de blastos (AREB)	5-20 %	Monocytose sanguine et médullaire
Leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC)	< 20 %	
AREB en transformation (AREB-t)	20-30 %	
LMMC en transformation (LMMC-t)	20-30 %	Monocytose sanguine et médullaire

L'étude cytogénétique des cellules médullaires identifie des anomalies clonales, de nombre ou de structure, dans près de 50 % des cas. La délétion isolée du bras long du chromosome 5 définit le syndrome 5q-, plus volontiers observé chez la femme, dont l'évolution vers une leucémie aiguë est lente. La délétion du bras long, voire la totalité d'un chromosome 7 (monosomie 7) caractérise notamment les formes induites par une exposition toxique. Les syndromes myélodysplasiques avec anomalie du chromosome 7 ou anomalies cytogénétiques complexes évoluent rapidement vers une leucémie aiguë très chimiorésistante.

L'électrophorèse de l'hémoglobine peut montrer la réapparition d'hémoglobine F. Lorsqu'ils sont cultivés *in vitro*, les progéniteurs hématopoïétiques granulo-monocytaires (CFU-GM) ou érythroblastiques (BFU-E) forment peu de colonies ou des colonies de taille réduite. Les études isotopiques au fer 59 montrent une incorporation réduite du fer dans les érythroblastes associée à un avortement intramédullaire. Le lysozyme sérique est augmenté dans la leucémie myélomonocytaire chronique.

Âge et sexe de prédilection : se voient à tout âge mais restent rares avant 50 ans. Augmentent nettement chez les sujets âgés de plus de 70 ans. Globalement, prédominance masculine :

→ hommes : surtout la LMMC et l'ARSAI;

→ femmes : surtout l'AR.

Incidence : 1 à 4 cas par an pour 100 000 habitants.

Objectifs du traitement

- ▶ Lorsque c'est possible, guérir la maladie : seule l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques permet actuellement d'obtenir ce résultat.
- ▶ Dans les autres cas, prévenir ou corriger les conséquences de l'hématopoïèse inefficace.

Conduite du traitement

Traitement à visée curative

Chez les sujets de moins de 55 ans ayant un donneur HLA identique, l'existence d'un syndrome myélodysplasique de mauvais pronostic (cytopénie importante, excès de cellules jeunes, anomalie(s) cytogénétique(s) de mauvais pronostic), une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques peut être proposée, soit d'emblée (AREB, LMMC), soit après une polychimiothérapie du type de celles utilisées dans le traitement d'induction des leucémies aiguës myéloblastiques (AREB-t).

Lorsqu'il n'y a pas de donneur HLA identique dans la fratrie, une polychimiothérapie du type de celles utilisées dans le traitement des leucémies aiguës myéloblastiques induit une réponse complète dans 60 % des cas. Les rechutes sont très fréquentes et souvent précoces (8 à 12 mois après l'obtention de la réponse complète).

Traitement symptomatique

Il repose sur la transfusion régulière de concentrés érythrocytaires phénotypés déleucocytés lorsque l'hémoglobine descend en dessous de 80 g/L. Dans les formes compatibles avec une survie pro-

longée (AR, ARSAI), ces transfusions répétées induisent une hémochromatose secondaire responsable de diabète et d'insuffisance cardiaque. La desféroxamine (*Desféral*) doit être utilisée pour freiner la survenue de cette complication. La transfusion de plaquettes est réservée aux thrombopénies sévères (en règle < 20 G/L) et symptomatiques (syndrome hémorragique). Leur répétition en dehors de ces complications expose à l'allo-immunisation qui compromet le rendement transfusionnel ultérieur.

Tout épisode infectieux doit être pris en charge rapidement et énergiquement, en particulier chez les sujets neutropéniques. Une antibiothérapie à large spectre, éventuellement par voie intraveineuse, doit être mise en route sans attendre les résultats des examens microbiologiques.

Autres traitements

▶ La cytosine-arabine (*Aracytine*) administrée par voie sous-cutanée à faibles doses (3 à 10 mg/m² x 2 par jour, 15 jours par mois) entraîne une correction progressive de la cytopénie dans 30 % des AREB. Cette correction ne dure habituellement que quelques mois.

▶ Andogènes : le danazol (*Danatrol*, gélules à 200 mg : 2 à 3 gélules par jour sous surveillance du bilan hépatique) peut corriger partiellement la thrombopénie.

▶ Facteurs de croissance hématopoïétiques : le G-CSF (*Granocyte*, *Neupogen*), ou l'érythropoïétine (*Eprex*) n'ont fait la preuve de leur capacité à corriger partiellement la cytopénie que chez un nombre très limité de patients. L'interleukine 3 et le stem cell factor sont à l'étude.

▶ Vitaminothérapie : les résultats obtenus avec les dérivés de la vitamine A (*Vésanoid*) ou la vitamine D3 (*Un-Alfa*) sont décevants. Une éventuelle carence en vitamine B6 doit être corrigée (*Bécilan*, 3 cp/j).

► L'amifostine (*Ethyol*) est un produit développé initialement comme un radio-protecteur. Il protège aussi de la cytotoxicité de nombreux médicaments

anticancéreux et stimule l'hématopoïèse. Son intérêt dans les syndromes myélodysplasiques est à l'étude.

EN PRATIQUE

► Les syndromes myélodysplasiques sont hétérogènes. Dans les formes asymptomatiques, sans facteur de mauvais pronostic (cytopénie modérée, pas d'excès de cellules jeunes, pas d'anomalie cytogénétique de mauvais pronostic), il est logique de ne pas entamer de traitement.

► Chez les sujets les plus âgés, le traitement est généralement symptomatique : transfusions érythrocytaires et plaquettaires en fonction de l'hémogramme et des conséquences cliniques de la cytopénie, apport régulier d'acide folique, traitement des épisodes infectieux, *Danazol* en cas de thrombopénie. Dans les AREB, l'*Aracytine* à faibles doses permet parfois de supprimer les besoins transfusionnels pendant quelques mois.

► Chez les sujets jeunes, un excès de cellules jeunes justifie une attitude plus agressive (allogreffe de moelle ou chimiothérapie).

Notes

Traitement

Aracytine : 10 mg SC matin et soir pendant 15 jours.

Surveillance

NFS, plaquettes une fois par semaine.

Rendez-vous

À un mois pour mise en route d'une nouvelle cure.

L'aplasie médullaire

Physiopathologie

L'aplasie médullaire est un arrêt de production des cellules sanguines par la moelle osseuse hématopoïétique. La physiopathologie de cette affection fait classiquement intervenir 3 mécanismes, probablement intriqués :

- la destruction des cellules souches hématopoïétiques par exposition à un toxique, chimique (médicaments cytotoxiques, benzène, phénylbutazone) ou physique (radiations ionisantes) ;
- l'altération du microenvironnement médullaire et de la production de cytokines ;
- la destruction des cellules souches hématopoïétiques par les cellules cytotoxiques du système immunitaire ou les cytokines (interféron gamma) qu'elles sécrètent dans le cadre d'une réaction auto-immune.

Diagnostic

Le diagnostic est relativement simple : l'hémogramme révèle une pancytopenie (anémie normochrome, normocytaire, leuconeutropénie et thrombopénie) dont l'importance a une valeur pronostique (thrombopénie < 20 G/L, polynucléaires neutrophiles $< 0,5$ G/L, réticulocytes $< 1\%$). Le myélogramme est de peu d'utilité et peut être trompeur lorsque l'aplasie est hétérogène. C'est la biopsie médullaire qui fait le diagnostic : la moelle hématopoïétique est partiellement ou totalement remplacée par des adipocytes. La culture des progéniteurs médullaires, lorsqu'elle est réalisée, montre une absence ou une diminution de leur croissance. Une étude isotopique au fer 59 montre une incorporation médullaire du fer très réduite. L'imagerie par résonance magnétique montre un hyposignal homogène en T1 et T2 après suppression du signal graisseux.

Étiologie

Le diagnostic d'aplasie médullaire impose un bilan étiologique. Outre l'exposition toxique déjà évoquée, on recherche une hépatite virale dans les semaines passées (le virus en cause dans l'hépatite compliquée d'aplasie reste non identifié), une infection à parvovirus B19 (le plus souvent responsable d'érythroblastopénie transitoire, parfois d'aplasie vraie), une infection par le virus de la dengue ou le virus d'Epstein-Barr (l'aplasie est en général rapidement réversible), des anomalies chromosomiques constitutionnelles (maladie de Fanconi) ou une hémopathie clonale (hémoglobinurie paroxysmique nocturne).

Maladie rare : 1,5 cas par an et par million d'habitants.

Incidence : 3 fois plus fréquente dans certains pays (Thaïlande).

Objectifs du traitement

- ▶ Prévenir les complications de la cytopénie
- ▶ Restaurer une hématopoïèse normale.

Conduite du traitement

Traitement immunosuppresseur

▶ La ciclosporine (*Sandimmun, Néoral*)

Administrée par voie orale, sa posologie est adaptée en fonction de la cyclosporinémie. Elle entraîne une amélioration progressive de la cytopénie en 2 à 4 mois chez 50 à 80 % des patients. Cette réponse peut être incomplète ou transitoire.

▶ Le sérum antilymphocytaire

Il s'agit de sérum de lapin ou de cheval immunisé avec des lymphocytes ou des thymocytes humains. Il est administré par voie intraveineuse à la posologie de 2,5 mg/kg pendant 5 jours. On l'associe à des corticoïdes à fortes doses. Il majore temporairement le risque infectieux et la thrombopénie et induit une maladie sérique au 10^e jour. Comme avec la ciclosporine, l'amélioration de la cytopénie est lente et progressive et peut être incomplète ou transitoire.

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Elle est composée dans les aplasies médullaires graves chez les sujets de moins de 50 ans ayant un donneur HLA identique dans leur fratrie. Elle expose au risque de non prise du greffon (rare)

et de rédaction du greffon contre l'hôte, parfois fatale. Elle entraîne la guérison dans 50 à 80 % des cas. Les résultats sont meilleurs quand l'allogreffe est réalisée rapidement après diagnostic, avant toute infection grave.

Facteurs de croissance

Le G-CSF (*Granocyte, Neupogen* et le GM-CSF (*Leucomax*) ne sont que des traitements d'appoint des traitements précédents. L'interleukine-3 et le stem cell factor sont à l'étude.

Androgènes

Les androgènes (fluoxymestérone ou *Halotestin* : comprimés à 5 mg ou noréthandrolone ou *Nilevar* : comprimés à 10 mg : 1mg/kg/j) sont utilisés dans certaines hypoplasies médullaires, dans les aplasies médullaires des sujets très âgés et lorsque les traitements précédents ont échoué.

Traitement symptomatique

Les produits sanguins transfusés doivent être irradiés en raison du risque de réaction du greffon contre l'hôte. D'évolution le plus souvent mortelle, cette réaction rare est induite par les lymphocytes présents dans les concentrés érythrocytaires ou les préparations de plaquettes. Si l'on suspecte une hémoglobinurie paraxystique nocturne, les produits sanguins seront aussi déplasmatisés.

Tout épisode infectieux doit être traité énergiquement et très rapidement : antibiothérapie large spectre par voie intraveineuse.

Notes

Traitement

Le traitement est conduit
en milieu hospitalier

EXEMPLE D'ORDONNANCE

La leucémie lymphoïde chronique

Physiopathologie

La leucémie lymphoïde chronique est un syndrome lymphoprolifératif caractérisé par une prolifération monoclonale de lymphocytes d'aspect comparable aux lymphocytes normaux du sang. Son diagnostic repose sur 2 critères : hyperlymphocytose $> 4 \text{ G/L}$ dans le sang et lymphocytes représentant plus de 40 % des cellules médullaires. Dans plus de 95 % des cas, il s'agit de lymphocytes B. Dans moins de 5 % des cas, il s'agit de lymphocytes T.

Diagnostic

Le début de la maladie est insidieux. Elle est souvent découverte fortuitement à l'occasion d'un hémogramme demandé à titre systématique. Elle peut aussi être révélée par une adénopathie périphérique ou une splénomégalie, plus rarement par une complication infectieuse ou des manifestations auto-immunes.

Examens cliniques

Ils peuvent être strictement normaux ou découvrir un syndrome tumoral : adénopathies superficielles ou profondes, splénomégalie, plus rarement hépatomégalie ou localisation viscérale cutanée, digestive, broncho-pulmonaire ou pleurale. L'infiltration des glandes lacrymales et salivaires réalise le syndrome de Mikulicz.

L'hémogramme montre une hyperleucocytose avec hyperlymphocytose d'intensité variable, jusqu'à plus de 100 G/L . L'apparition d'une anémie (hémoglobine $< 100 \text{ g/L}$) ou d'une thrombopénie (plaquettes $< 100 \text{ G/L}$) est un signe de gravité qui peut s'expliquer de 3 façons :

- insuffisance médullaire due à l'envahissement de la moelle par les lymphocytes;
- manifestation auto-immune;
- hypersplénisme dans les formes à très grosse rate.

Le myélogramme montre un excès de lymphocytes ayant l'aspect des lymphocytes normaux du sang périphérique, monomorphes, représentant plus de 40 % des cellules médullaires. La biopsie médullaire n'est pas indispensable au diagnostic. L'infiltration lymphocytaire peut être nodulaire ou diffuse. La biopsie ganglionnaire n'est utile que si l'on suspecte une transformation de la leucémie en lymphome malin non Hodgkinien (syndrome de Richter).

L'étude des antigènes exprimés à la surface des lymphocytes est utile au diagnostic et à la surveillance. Les lymphocytes sont le plus souvent de type B (CD19, CD20, CD21, CD23) et expriment l'antigène CD5 et des immu-

noglobulines de surface à chaîne légère soit kappa, soit lambda. Les lymphocytes des leucémies lymphoïdes chroniques T expriment soit CD4, soit CD8.

La maladie se caractérise encore par une hypogammaglobulinémie à l'électrophorèse des protéines plasmatiques qui favorise les infections, parfois une gammapathie monoclonale ou des auto-anticorps (anémie hémolytique ou thrombopénie auto-immunes, œdème angio-neurotique acquis).

Évolution de la maladie

Les malades atteints de leucémie lymphoïde chronique à un stade avancé meurent le plus souvent de complications infectieuses, plus rarement de complications hémorragiques ou de l'évolution de la masse tumorale. La transformation en lymphome malin non Hodgkinien caractérise le syndrome de Richter.

Âge et sexe de prédilection : maladie de l'adulte, le plus souvent après 40 ans (âge moyen 65 ans), 2 fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme.

Incidence : la plus fréquente des hémopathies malignes dans les pays occidentaux. Rare en Extrême-Orient et le plus souvent de type T.

Objectifs

du traitement

- Contenir l'évolution de la maladie.
- Prévenir ses complications : infection, auto-immunité.

Conduite

du traitement

Elle est guidée par la classification de la maladie en 3 stades en fonction du syndrome tumoral (tableau V) et des chiffres de l'hémoglobine et des plaquettes. L'existence d'une atteinte viscérale ne modifie pas cette classification.

Au stade A

- Si la lymphocytose est modérée (moins de 50 G/L et n'augmente pas au cours du temps, aucun traitement n'est nécessaire.
- Si la lymphocytose dépasse 50 G/L, un traitement par chlorambucil (*Chloraminophène*, gélules à 2 mg) est donné par voie orale. *Chlorambucil* est un agent alkylant se présentant sous forme de gélules de 2 mg que l'on donne soit tous les jours (1 à 3 gélules par jour), soit en discontinu (5 à 6 gélules par jour, 5 à 7 jours par mois).

Tableau V. Territoires ganglionnaires

Territoires ganlionnaires = 5	Stades = 3	Fréquence
Cervical, uni- ou bilatéral = 1	A : 0, 1 ou 2 territoires ganglionnaires	60 %
Auxillaire uni- ou bilatéral = 1	B : plus de 2 territoires ganglionnaires	30 %
Inguinal, uni- ou bilatéral = 1	C : hémoglobine < 100g/L	10 %
Splénomégalie = 1	ou plaquettes < 100 G/L	
Hépatomégalie = 1		

Au stade B

L'apparition d'un syndrome tumoral important (plus de 2 aires ganglionnaires envahies) justifie une polychimiothérapie par voie intraveineuse selon un schéma de type COP ou CHOP en fonction de l'âge et du terrain cardiaque :

- T1 : C = cyclophosphamide (*Endoxan*);
- T1 : H = adriamycine (*Adriblastine*);
- T1 : O = vincristine (*Oncovin*);
- T1 à T5 : P = prednisone (*Solupred*).

On réalise 4 à 6 cures à trois semaines d'intervalle.

Au stade C

Le choix du traitement dépend du mécanisme de l'anémie ($Hb < 100 \text{ g/L}$) et/ou de la thrombopénie (plaquettes $< 100 \text{ G/L}$).

■ Si la prolifération tumorale avec envahissement médullaire massif par les lymphocytes est responsable de la cytopénie, on utilise soit le CHOP comme au stade B, soit la fludarabine monophosphate (*Fludara*), un inhibiteur de l'adénosine déaminase très actif sur les lymphocytes.

■ Si l'apparition d'auto-anticorps est responsable de l'anémie (anémie hémolytique auto-immune) ou de la thrombopénie (purpura thrombopénique immunologique), on utilise le cyclophosphamide (*Endoxan*), par voie orale à faibles doses en continu ou en discontinu, associé ou non aux corticoides, aux

immunoglobulines intraveineuses, voire à la splénectomie.

■ Les traitements intensifs (autogreffe, voire allogreffe de cellules souches hématopoïétiques) avec un conditionnement comportant une irradiation corporelle totale sont maintenant proposés aux sujets les plus jeunes.

■ Une immunothérapie (anticorps anti-CD20; rituximab : *Mabthéra*) pourrait être efficace en complément de la chimiothérapie.

Traitements complémentaires

Une antibiothérapie large spectre doit être mise en route rapidement en cas d'épisode infectieux. Elle est secondairement adaptée à l'agent microbien lorsqu'il est identifié. Les immunoglobulines intraveineuses sont parfois utilisées à titre préventif. Les vaccins doivent être à jour mais les vaccins vivants sont contre-indiqués. Le vaccin antigrippal (virus tué) peut être utilisé.

Les corticoides sont utilisés en cas de manifestation auto-immune (anémie hémolytique, thrombopénie auto-immune), en association avec *Endoxan* ou d'autres immunosuppresseurs.

La splénectomie ou l'irradiation splénique sont proposées en cas d'anémie hémolytique réfractaire au traitement médical ou d'hypersplénisme important. Les transfusions sanguines sont faites à la demande, en fonction de l'hémogramme.

EN PRATIQUE

Le traitement actuel de la leucémie lymphoïde chronique ne permet pas, ou très rarement, d'obtenir une réponse complète.

Il n'est pas nécessaire de traiter une leucémie lymphoïde chronique au stade A, peu lymphocytaire, qui peut rester stable plusieurs années. La médiane de survie à ce stade est de plus de 10 ans. L'administration de chloraminophène pourrait induire des résistances aux traitements utilisés lorsque la maladie progresse.

La médiane de survie est de 5 ans au stade B et de 3 ans au stade C. CHOP et fludarabine sont d'efficacité équivalente. La fludarabine induit moins d'effets secondaires immédiats que le CHOP : pas d'alopécie, de toxicité cardiaque ou neurologique, de nausées ou de vomissements.

En raison du déficit immunitaire induit par la fludarabine, il est prudent d'associer à ce traitement une prophylaxie systématique des infections pulmonaires à *Pneumocystis carinii* (Bactrim 3 cp/semaine; Spéciafoldine 3 cp/semaine) et d'irradier les produits sanguins transfusés pour éviter une éventuelle réaction du greffon contre l'hôte.

Notes

Leucémie lymphoïde chronique au stade A avec signes d'évolution :

Traitement mensuel

Chloraminophène 2 mg : 5 gélules par jour pendant 7 jours.

Solupred 5 mg : 3 cp le matin pendant 7 jours, au moment du petit déjeuner.

Surveillance initiale

NFS, plaquettes tous les 15 jours.

Maladie de Waldenström

Physiopathologie

La macroglobulinémie de Waldenström ou macroglobulinémie est un syndrome lymphoprolifératif caractérisé par l'association d'une IgM monoclonale sérique supérieure à 5 g/L et d'une infiltration lympho-plasmocytaire médullaire représentant plus de 30 % des cellules de la moelle.

Elle se situe entre la leucémie lymphoïde chronique B et le myélome multiple :

→ dans la leucémie lymphoïde chronique de type B, les lymphocytes du clone malin sont incapables de maturation en plasmocyte;

→ dans le myélome multiple, les lymphocytes du clone malin mûrent tous en plasmocyte et sécrètent le plus souvent une immunoglobuline monoclonale retrouvée dans le sérum;

→ dans la maladie de Waldenström, une partie des lymphocytes B du clone malin mûre en plasmocyte sécrétant une immunoglobuline monoclonale IgM.

Diagnostic

La maladie peut être révélée par un examen biologique systématique : VS accélérée, pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines plasmatiques, anomalie de l'hémogramme. Elle peut aussi être révélée par des signes cliniques : altération progressive de l'état général, adénopathie périphérique ou splénomégalie, syndrome hémorragique, plus rarement manifestations neurologiques (crampes des membres inférieurs, lésions pulmonaires ou dermatologiques, localisation digestive ou ostéo-articulaire).

Manifestations cliniques

La prolifération lymphoplasmocytaire se localise dans la moelle osseuse, parfois aussi dans les ganglions lymphatiques, la rate ou le foie. Il s'agit d'une infiltration polymorphe de lymphocytes, plasmocytes et cellules intermédiaires lymphoplasmocytaires. Dans la moelle osseuse prélevée par un myélogramme, ces cellules représentent plus de 30 % des cellules médullaires. La lignée myéloïde est souvent hypoplasique. La biopsie médullaire précise le caractère nodulaire ou diffus de l'infiltration lymphoïde. Dans 30 % des cas, il existe une myélofibrose. Des IgM à chaîne légère soit kappa, soit lambda (correspondant aux IgM retrouvées dans le sérum) sont exprimées à la surface de toutes les cellules tumorales et dans le cytoplasme des cellules les plus matures.

Les conséquences cliniques de cette prolifération sont une hypertrophie modérée des organes lymphoïdes. Elle peut entraîner aussi des anomalies de l'hémogramme : anémie normochrome normocytaire arégénérative, hyperlymphocytose modérée (entre 4 et 10 G/L), thrombopénie modérée.

L'électrophorèse des protéines plasmatiques montre un pic étroit dans les globulines (β ou γ), une hyperprotidémie, plus rarement une hypoalbuminémie de valeur pronostique péjorative. L'immunofixation précise le type de l'immunoglobuline monoclonale (IgM K : 75 %; IgM λ : 25 %). Le taux pondéral de la macroglobuline monoclonale est important pour la surveillance ultérieure de l'évolution.

Ces anomalies protéiques peuvent entraîner un syndrome d'hyperviscosité sanguine. L'activité anticorps de l'IgM monoclonale peut être responsable d'hémolyse (anti-I), de neuropathie périphérique (anti-myéline) ou de troubles de la coagulation (anti-prothrombinase). Lorsqu'elle précipite au froid (cryoglobulinémie; 10 à 20 % des cas), l'IgM monoclonale est responsable de manifestations cutanées (vascularite). Les infections sont beaucoup plus rares que dans le myélome et sont en général tardives car il n'existe pas d'hypogammaglobulinémie.

Les autres manifestations cliniques de la maladie sont très inconstantes. La neuropathie périphérique est un signe classique et parfois précessif. Une glomérulopathie, parfois associée à une amylose, une infiltration micronodulaire pulmonaire, une infiltration lymphoplasmocytaire des parois digestives, des nodules ou placards tumoraux, en particulier au niveau du visage, des lésions osseuses et des complications auto-immunes (œdème angioneurotique acquis, anémie hémolytique à agglutinines froides, thrombopénie auto-immune) peuvent être observés.

Évolution de la maladie

Elle se caractérise par la majoration progressive des signes cliniques et biologiques : hyperviscosité sanguine et signes hémorragiques sont les plus graves. L'apparition d'un lymphome malin non Hodgkinien de haut grade de malignité (syndrome de Richter), d'une leucémie aiguë ou d'une amylose sont rares.

Âge et sexe de prédilection : maladie de l'adulte de plus de 40 ans (en moyenne : 60 ans). Homme > femme (sexe ratio : 2,5).

Incidence : peu fréquente : 5 à 10 fois plus rare que le myélome multiple.

Objectifs

du traitement

- ▶ Contenir l'évolution de la maladie : régression du syndrome tumoral éventuel, diminution de la protéine monoclonale.
- ▶ Prévenir ou traiter les complications.

Conduite

du traitement

Formes asymptomatiques

L'abstention thérapeutique est justifiée dans les formes asymptomatiques, avec IgM à un taux modéré et chez les sujets très âgés.

Formes symptomatiques

Une chimiothérapie est indiquée dans tous les autres cas. Le chlorambucil (*Chloraminophène* : 0,1 mg/kg/j *per os* en continu) ou le cyclophosphamide (*Endoxan per os* en continu) sont les plus utilisés. Dans les formes graves, on utilise parfois une polychimiothérapie de type CHOP (cyclophosphamide, adriamycine, vincristine, prednisone) ou un analogue de l'adénosine (fludarabine : *Fludara*; cladribine : *Leustatine*).



Traitement des complications

Les plasmaphérèses sont utilisées en cas de syndrome d'hyperviscosité sanguine, de cryoglobulinémie ou de neuropathie périphérique grave.

La radiothérapie peut être proposée en cas de masse tumorale importante (rare).

Les corticoïdes sont utilisés en cas de manifestation auto-immune (anémie

hémolytique, thrombopénie auto-immune), en association avec *Endoxan*.

La splénectomie est proposée en cas d'anémie hémolytique réfractaire au traitement médical ou d'hypersplénisme important. Elle est inefficace en cas de maladie des agglutinines froides.

Les transfusions sanguines sont faites à la demande, en fonction de l'anémie et en tenant compte de l'hémodilution.

EN PRATIQUE

Le traitement actuel de la maladie de Waldenström ne permet pas, ou très rarement, d'obtenir une réponse complète. La médiane de survie est de l'ordre de 6 à 10 ans.

Il n'est pas nécessaire de traiter une maladie de Waldenström asymptomatique, avec un taux d'IgM peu élevé, qui peut rester stable plusieurs années.

L'intérêt thérapeutique des traitements plus agressifs (polychimiothérapie de type CHOP, fludarabine, cladribine) n'est pas clairement démontré.

Notes

Traitement mensuel

Chloraminophène 2 mg : 2 gél/j,
tous les jours.

Surveillance initiale

NFS, plaquettes tous les 15 jours.

Dosage pondéral des IgM tous
les mois.

Le myélome multiple

Physiopathologie

Le myélome multiple ou maladie de Kahler est une affection maligne du tissu hématopoïétique entrant dans le cadre des syndromes lymphoprolifératifs B. Il est caractérisé par une prolifération plasmocytaire sous le contrôle de plusieurs interleukines, en particulier de l'IL-6.

Diagnostic

La prolifération plasmocytaire est habituellement localisée dans la moelle osseuse hématopoïétique (> 95 % des cas). Lorsqu'elle est importante, elle entraîne une anémie normochrome normocytaire arégénérative, parfois une leucopénie modérée, rarement une thrombopénie, de mauvais pronostic. Exceptionnellement (< 5 % des cas), la prolifération plasmocytaire est localisée au niveau d'une lésion osseuse unique (plasmocytome solitaire) ou en dehors du squelette, au niveau d'autres organes (plasmocytomes extra-médullaires).

Dans 99 % des cas, les cellules plasmocytaires malignes sécrètent une immunoglobuline monoclonale retrouvée dans le sérum ou dans les urines. Il existe souvent un excès de synthèse des chaînes légères. L'excès d'immunoglobuline dans le sérum est responsable d'une hémodilution et d'une hyperviscosité sanguine. Il favorise l'aggrégation des cellules sanguines (hématies en rouleaux, VS accélérée) et perturbe la coagulation. Dans certains cas, seules les chaînes légères sont sécrétées et excrétées (myélome à chaînes légères). Enfin, l'immunoglobuline peut être synthétisée mais non sécrétée (myélome non sécrétant : 1 %).

Examens cliniques

L'électrophorèse des protéines plasmatiques montre un pic étroit dans les globulines (γ ou β , rarement α_2) dans 80 % des cas et une diminution des globulines dans 20 % des cas (myélomes à chaînes légères), une hyperprotidémie dans 60 % des cas et une hypoalbuminémie, rare mais de valeur pronostique péjorative. L'immunofixation précise le type de l'immunoglobuline monoclonale (IgG : 60 %, IgA : 20 %, chaînes légères isolées κ ou λ : 18 %, IgD : 2 %, IgE, IgM : exceptionnellement). Le taux pondéral de l'immunoglobuline monoclonale, est important pour le pronostic et la surveillance ultérieure de l'évolution. Le taux pondéral des immunoglobulines normales est habituellement diminué, ce qui favorise les infections, essentiellement bactériennes.

Les plasmocytes sécrètent un facteur activant les ostéoclastes (OAF = facteur activant les ostéoclastes). Les manifestations osseuses sont diffuses : crâne, côtes et sternum, rachis, extrémité supérieure des humérus et des fémurs, omoplate et clavicule, bassin. Il s'agit de douleurs profondes, diffuses, erratiques, de fractures pathologiques, de tassements vertébraux.

Les radiographies osseuses montrent typiquement des images lytiques « à l'emporte-pièce ». L'IRM est l'examen de choix pour apprécier les lésions, notamment vertébrales. La scintigraphie osseuse n'a aucun intérêt. L'ostéolyse peut entraîner une hypercalcémie et des complications neurologiques liées aux tassements vertébraux ou à l'infiltration tumorale.

Une atteinte rénale est observée dans la moitié des myélomes multiples, de la protéinurie isolée à l'insuffisance rénale aiguë. Elle est la conséquence de l'excrétion de chaînes légères dans les urines et concerne 50 % des patients. La protéinurie des 24 heures quantifie les protéines excrétées. L'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse des protéines urinaires permettent d'évaluer la part respective de l'albuminurie et des constituants monoclonaux et de les caractériser. La protéinurie de Bence-Jones traduit l'excrétion de chaînes légères qui précipitent entre 45 et 60 °C mais, contrairement aux autres protéines, se redissolvent à 100 °C.

Âge et sexe de prédilection : après 40 ans (en moyenne : 61 ans).
3 hommes pour 2 femmes.

Incidence : 4 cas par an pour 100 000 habitants; 1 % des affections malignes; 5^e rang des hémopathies malignes.

Objectifs du traitement

► Obtenir une rémission complète ou une réponse partielle de bonne qualité et la maintenir le plus longtemps possible. Il existe 2 populations de plasmocytes malins : l'une à renouvellement rapide sera sensible à la chimiothérapie, l'autre à renouvellement très lent y sera insensible. Ainsi, on obtient généralement une phase de plateau tandis que la rémission complète est rare et que la maladie reste constamment mortelle.

► Prévenir les complications de la maladie et limiter celles du traitement cytotoxique.

Les moyens thérapeutiques

Les agents alkylants *per os*, principalement le melphalan (*Alkéran*) ou le

cyclophosphamide (*Endoxan*), sont souvent associés à un corticoïde, sous forme de prednisone (*Solupred*; *Cortancyl*) ou de méthylprednisolone (*Médrol*).

Le protocole VAD associe la perfusion continue pendant 4 jours de Vincristine (*Oncovin*) et d'Adriamycine (*Adriblastine*) à des injections de dexaméthasone (40 mg/jour, 4 jours).

Les alkylants utilisés à hautes doses par voie intraveineuse sont le melphalan (*Alkéran*) et le cyclophosphamide (*Endoxan*), parfois associés à une irradiation corporelle totale. La cytopénie qu'ils induisent peut être réduite par une autogreffe de moelle ou de cellules souches hématopoïétiques circulantes recueillies par cytophérèses.

L'interféron alpha recombinant (*Intron A* ou *Roféron*) est utilisé en traitement d'entretien à la posologie de $3 \cdot 10^6$ U/m², 3 fois par semaine pendant 12 à 18 mois chez les sujets chez lesquels une bonne réponse a été obtenue avec le traitement précédent.

Conduite du traitement

Les facteurs pronostiques

Le traitement est guidé par l'analyse de facteurs pronostiques. Il s'agit principa-

lement de la classification de Durie et Salmon et du taux sérique de la β 2-microglobuline et de l'albumine.

Tableau VI. Classification de Durie et Salmon

	I	II	III
Quel que soit le type de myélome			
Hémoglobine (g/L)	> 100	85-100	< 100
Calcémie (mg/L)	< 120		> 120
Lésions osseuses	0 ou 1		multiples
Selon le type de myélome			
Taux pondéral des IgG (g/L)	< 50	50-70	> 70
ou Taux pondéral des IgA (g/L)	< 30	30-50	> 50
ou Protéinurie des 24 heures (g/24 heures)	< 4	4-12	> 12

Tableau VII. β 2 -microglobuline sérique et albuminémie

	Faible	Interm.	Élevé
β 2-microglobuline sérique (mg/L)*	< 3	≥ 3	
Albuminémie (g/L)	> 30	> 30	< 30

* À condition que la créatininémie soit normale

Les indications

Chez les sujets âgés, le traitement d'attaque peut associer un alkylant *per os* à des corticoïdes en cures discontinues de 4 jours toutes les 4 à 6 semaines.

Chez les sujets de moins de 65 ans présentant un myélome au stade II ou III, ou un myélome au stade I avec une lésion osseuse, le traitement d'attaque comporte 3 à 4 cures de VAD, puis 1 à 2 cures (selon l'âge et le terrain) d'un alkylant à hautes doses avec ou sans irradiation corporelle totale, suivies d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Chez les sujets les plus jeunes (40-50 ans), une allogreffe de moelle est parfois proposée lorsqu'il existe un donneur familial HLA identique.

Après obtention d'un plateau, voire d'une authentique rémission complète (rare), le traitement d'entretien par interféron alpha recombinant est administré pendant 12 à 18 mois.

Les traitements associés

La radiothérapie peut être à visée antalgique et consolidatrice (vertèbres) ou à visée thérapeutique sur les plasmocytomes solitaires et les localisations viscérales. L'irradiation corporelle totale fait partie du conditionnement des greffes de cellules souches hématopoïétiques.

Les antalgiques (paracétamol, dextro-propoxyphène voire morphiniques) sont souvent nécessaires pour contrôler les douleurs osseuses.

Les biphosphonates (exemple le pamidronate ou *Arédia*) sont utilisés pour freiner la résorption osseuse ou traiter une hypercalcémie.

La chirurgie orthopédique est nécessaire en cas de fracture, avec ou sans complication neurologique (laminectomie en cas de localisation vertébrale avec compression médullaire)

Les facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF : *Neupogen*, *Granocyte* ou GM-CSF : *Leucomax*) sont utilisés pour réduire la durée de l'aplasie postchimiothérapique et limiter les risques infectieux. Une antibiothérapie large spectre doit être administrée lors de toute fièvre intercurrente, éventuellement par voie intraveineuse. Elle est secondairement adaptée aux données microbiologiques.

L'insuffisance rénale peut nécessiter le recours à l'épuration extrarénale.

Une hyperhydratation est nécessaire avant toute injection de produit de contraste en raison des risques d'insuffisance rénale aiguë.

Les produits sanguins doivent être irradiés lorsqu'ils sont administrés après une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Les principaux critères de réponse au traitement

- ▀ Réponse complète : disparition totale de l'immunoglobuline monoclonale du sérum et des urines de la plasmocytose médullaire (< 5 %).
- ▀ Réponse partielle : réduction de 50 % du taux de l'immunoglobuline monoclonale du sérum de 90 % de la protéinurie de Bence-Jones.
- ▀ Plateau : composant monoclonal stable plus de 6 mois.

La surveillance sous traitement

- ▀ Clinique : foyers infectieux (poumons ++), soif inhabituelle : rechercher une hypercalcémie, douleurs osseuses (nouvelle localisation et poussée évolutive).
- ▀ Biologique : NFS, plaquettes, créatininémie, calcémie, protidémie, dosage pondéral des immunoglobulines, β 2-microglobulinémie

EN PRATIQUE

Le traitement actuel du myélome multiple ne permet encore que très rarement d'obtenir une réponse complète.

L'administration de melphalan et de corticoïdes à petites doses est réservée aux sujets âgés; elle permet d'obtenir une réponse objective chez 30 à 50 % des patients en quelques mois. Ce traitement n'est plus utilisé chez les sujets plus jeunes (< 65 ans ayant un myélome à masse tumorale faible) car il pourrait induire des résistances aux traitements utilisés lorsque la maladie progresse.

Les traitements intensifs avec greffe de cellules souches hématopoïétiques ont amélioré très sensiblement la qualité de vie et la survie des patients les plus jeunes. Une reprise évolutive est observée presque constamment dans les mois ou les années qui suivent.

L'interféron prolonge la réponse mais n'améliore pas l'espérance de vie.

EXEMPLE D'ORDONNANCE

Le traitement est conduit en milieu hospitalier.

Notes

Notes

Les lymphomes malins non hodgkiniens

Physiopathologie

Les tumeurs malignes des organes lymphoïdes peuvent être classées en quatre types : la maladie de Hodgkin, les lymphomes malins non hodgkiniens, les proliférations histiocytaires malignes, rares, et les tumeurs conjonctives non hématopoïétiques, exceptionnelles.

Les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) sont des tumeurs malignes développées à partir des cellules lymphoïdes. Ils peuvent être ganglionnaires et/ou extraganglionnaires. Les atteintes extraganglionnaires sont notamment digestives, cutanées, pulmonaires, hépatiques, médullaires ou cérébro-méningées. Leur diagnostic est avant tout histologique, mais peut être complété par des techniques immunologiques, cytogénétiques et de biologie moléculaire. Lorsque ce diagnostic histologique est fait, un bilan clinique et paraclinique d'extension du lymphome doit préciser le nombre et le siège des localisations. Les données histologiques et le bilan d'extension permettront de déterminer les modalités thérapeutiques et d'établir un pronostic. La classification histologique des LMNH est complexe et régulièrement adaptée aux progrès des connaissances, notamment moléculaires. On distingue actuellement 34 formes distinctes. Les principales sont envisagées ci-après.

Les lymphomes chroniques

Le lymphome diffus à petits lymphocytes (5-10 %), de phénotype B ou T, ne se distingue de la leucémie lymphoïde chronique que par l'absence d'hyperlymphocytose.

Le lymphome lymphoplasmocytaire (immunocytome) (1-2 %) correspond à la maladie de Waldenström.

Les lymphomes d'évolution initialement indolente

Le lymphome centrofolliculaire (25-40 %), caractérisé par une prolifération de lymphocytes B et une translocation t (14; 18), est souvent disséminé (ganglions et moelle), touche essentiellement l'adulte, et se caractérise par une évolution lente.

Le lymphome du MALT (2-10 %), développé aux dépens des cellules lymphoïdes annexées aux muqueuses (digestive ou bronchique), d'évolution indolente, est parfois associé à un agent pathogène (*Helicobacter pylori* au niveau gastrique), et généralement peu agressif.

Le lymphome du manteau (2-6 %), caractérisé par une prolifération de lymphocytes B et une translocation t (11; 14), souvent disséminé (ganglions, moelle, tube digestif), est particulièrement résistant à la chimiothérapie.

Les lymphomes cutanés épidermotropes, mycosis fongoïde et syndrome de Sézary, à cellules T.

Les lymphomes d'évolution initialement agressive

Le lymphome diffus à grandes cellules B (25-35 %), touchant essentiellement l'adulte, est particulièrement chimiosensible.

Les lymphomes à cellules T périphériques (15 %), notamment de type angiocentrique (lymphocytes T CD4 +, localisations ORL ou pulmonaires) ou lymphadénopathie angio-immunoblastique, (localisations ganglionnaire et splénique, signes dysimmunitaires), sont de pronostic péjoratif.

Le lymphome anaplasique à grandes cellules, proche de la maladie de Hodgkin, exprimant le marqueur CD30 et la translocation t (2; 5), est très chimiosensible avec de fréquentes rechutes.

Les lymphomes à cellules immatures

Le lymphome de Burkitt (5 %), affectant volontiers les enfants et les adultes jeunes, caractérisé par une prolifération de lymphocytes B et une translocation t (8; 14), t (2; 8) ou t (8; 22), est très chimiosensible mais les localisations médullaires ou méningées sont de mauvais pronostic.

Le lymphome lymphoblastique (1-4 %) est proche d'une leucémie aiguë lymphoblastique, avec des localisations médiastinale, médullaire ou méningée, très chimiosensible avec de fréquentes rechutes.

Âge et sexe de prédilection : Homme > Femme. 3 % de l'ensemble des cancers (enfant 10 %). Augmente régulièrement avec l'âge.

Incidence : augmente constamment depuis 1960 avec une prédominance des formes B aux États-Unis et en Europe (80 %) et des formes T en Extrême-Orient, notamment au Japon (> 50 %).

Objectifs du traitement

- ▶ Dans les lymphomes agressifs, obtenir une réponse complète et prévenir la survenue d'une récurrence.
- ▶ Dans les lymphomes les plus indolents et chez les sujets les plus âgés, le traitement ne permet parfois que de contenir l'évolution.

Conduite du traitement

Identification des facteurs pronostiques

Les moyens thérapeutiques n'ont pas évolué aussi rapidement que les investigations biologiques et les classifications qui en dérivent. Pour choisir un traitement, le

clinicien va s'appuyer sur l'histologie mais aussi sur d'autres facteurs pronostiques dont les principaux sont :

- l'âge (inférieur ou supérieur à 60 ans);
 - l'état général, évalué par l'échelle de Karnovsky (ECOG ou Karnovsky);
 - le terrain, en particulier la sérologie VIH;
 - les résultats du bilan d'extension (classification de Ann Arbor, cf. tableau VIII);
 - le nombre de localisations extraganglionnaires;
 - l'absence ou la présence d'une atteinte médullaire;
 - la taille de la plus grosse masse tumorale, < ou ≥ 10 cm;
 - le taux des lactico-déshydrogénases, normal ou élevé;
 - le taux de la β2-microglobuline, < ou ≥ à 3 mg/L;
 - l'albuminémie, ≥ ou < à 35 g/L.
- Des index ont été établis à partir de ces paramètres pour guider les choix thérapeutiques

Tableau VIII. Classification de Ann Arbor

Stade I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire
Stade II	Atteinte d'au moins deux aires ganglionnaires non contiguës situées d'un même côté du diaphragme, la rate étant assimilée à un territoire ganglionnaire, comportant éventuellement une extension à un organe de voisinage (IIE)
Stade III	Atteinte d'au moins deux aires ganglionnaires situées de part et d'autre du diaphragme, la rate étant assimilée à un territoire ganglionnaire, comportant éventuellement une extension à un organe de voisinage (IIIE)
Stade IV	Atteinte d'un ou plusieurs viscères, quelle que soit l'atteinte ganglionnaire

On rajoute A ou B :

▀ A : absence de signes généraux d'évolutivité;

▀ B : présence d'au moins un des signes généraux suivants : fièvre inexplicée $\geq 38^\circ$ depuis plus d'une semaine, sueurs nocturnes abondantes, amaigrissement $\geq 10\%$ du poids du corps dans les 6 derniers mois.

On rajoute a ou b :

▀ a : absence de signes biologiques d'évolutivité;

▀ b : présence d'au moins deux des signes biologiques témoignant d'un syndrome inflammatoire.



Conduite du traitement

Les modalités du traitement reposent sur les principes suivants :

- les LMNH doivent être considérés comme des maladies généralisées nécessitant un traitement systémique (chimiothérapie) plutôt que locorégional (chirurgie, radiothérapie);
- l'obtention d'une réponse complète n'est pas synonyme de guérison. Il est encore très difficile d'évaluer la maladie résiduelle après traitement, à l'origine des récives.

Dans les lymphomes de bas grade de malignité, d'évolution indolente, l'obtention d'une réponse complète est difficile.

▀ Dans les formes peu symptomatiques, l'abstention thérapeutique peut être justifiée à condition qu'une surveillance très régulière soit opérée en raison de la possibilité d'évolutivité vers un lymphome de plus haut grade de malignité (20 % à 5 ans).

▀ Les formes symptomatiques sont traitées par une mono- (alkylant) ou une polychimiothérapie (CHOP). Chez les sujets les plus jeunes, une intensification avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques est habituellement proposée. Le plus souvent, cependant, une récive est observée, qui rendra plus difficile une rémission complète.

Dans les lymphomes plus agressifs, il est indispensable de chercher à obtenir une réponse complète dès le traitement d'induction pour espérer une survie prolongée, voire une guérison. Le traitement repose essentiellement sur la polychimiothérapie, répétée dans un délai aussi bref que possible, aux doses maximales tolérées. La doxorubicine et le cyclophosphamide sont deux médicaments majeurs. Ce traitement ne peut être réalisé que dans un service spécialisé en raison de son importante toxicité, avant tout médullaire, qui peut nécessiter le support d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

La radiothérapie n'a qu'une place accessoire, en complément de la chimiothérapie dans les rares formes localisées.

Tableau IX. La polychimiothérapie de type CHOP

T1	C = cyclophosphamide (<i>Endoxan</i>)
T1	H = adriamycine (<i>Adriblastine</i>)
T1	O = vincristine (<i>Oncovin</i>)
T1 à T5	P = prednisone (<i>Solupred</i>)

Une prophylaxie neuroméningée est nécessaire dans certaines formes agressives et peut comporter l'administration

de fortes doses de méthotrexate par voie veineuse avec sauvetage à l'acide folinique, l'injection intratécale de méthotrexate ou la radiothérapie encéphalique. Des traitements spécifiques de certaines formes histologiques sont en cours de développement. C'est le cas, par exemple, des anticorps antiCD20 dans le traitement des lymphomes folliculaires. Certains lymphomes gastriques de type MALT régressent après éradication d'une infection à *Helicobacter pylori*.

EN PRATIQUE

Le diagnostic précis du lymphome est le premier élément du choix thérapeutique. Il nécessite une équipe multidisciplinaire (anatomopathologiste, cytogénéticien, biologiste moléculaire).
 Le bilan d'extension doit être très complet. Il recueille les facteurs pronostiques, guide le traitement et permet de suivre l'évolution.
 Le choix thérapeutique nécessite la prise en compte de tous les éléments identifiés lors de ce bilan. Il requiert des médecins ayant une expérience importante du traitement de ces maladies.
 Certains lymphomes sont curables, d'autres pas. Lorsque la guérison ne peut être obtenue, le traitement doit être choisi pour freiner au mieux l'évolution tout en préservant la qualité de vie.

Notes

Ne s'applique pas compte tenu de l'hétérogénéité des situations.

La maladie de Hodgkin

Physiopathologie

La maladie de Hodgkin, décrite en 1832, est un lymphome malin ganglionnaire dont l'aspect histologique associe de grandes cellules tumorales, les cellules de Reed-Sternberg, à un infiltrat lymphoïde polymorphe. Le traitement, basé sur la polychimiothérapie, avec ou sans radiothérapie, permet actuellement d'obtenir la guérison dans 75 % des cas.

Étiologie

L'origine de la cellule de Reed-Sternberg est toujours controversée (lymphocyte B, lymphocyte T, ou monocyte) et les mécanismes physiopathologiques de la maladie de Hodgkin restent mal compris. Les techniques de détection du virus d'Epstein-Barr, qui ont beaucoup progressé ces dernières années, ont révélé la présence du virus dans les cellules de Reed Sternberg de 50 % des malades non immunodéprimés et 100 % des patients dont la maladie survient au cours d'un sida. L'expression d'un certain nombre de gènes viraux suggère que ce virus participe au développement de cette affection comme à celui du lymphome de Burkitt et du carcinome du naso-pharynx.

Sémiologie

En dépit de cette méconnaissance de la physiopathologie de la maladie, son mode d'extension est bien connu. À partir d'une atteinte ganglionnaire initiale, la dissémination se fait par voie lymphatique, de proche en proche, d'un territoire à l'autre, et par voie sanguine, expliquant l'atteinte possible de la rate.

Dans 80 % des cas, la maladie est révélée par une ou plusieurs adénopathies, superficielles (le plus souvent cervicales) ou profondes. Dans 20 % des cas, il existe des signes généraux tels que fièvre irrégulière, sueurs nocturnes profuses, amaigrissement ou prurit diffus. Plus rarement, c'est une localisation viscérale qui révèle la maladie (toux sèche, douleurs osseuses).

Le diagnostic ne peut être fait qu'à partir d'une biopsie tissulaire, le plus souvent ganglionnaire. Il repose sur la mise en évidence de cellules de Reed-Sternberg, grandes cellules de 25 à 50 μm dont le noyau est polylobé et le cytoplasme basophile, de phénotype CD15 +, CD30 +, EMA-. Ces cellules ne représentent que 0,5 à 3 % des cellules du tissu prélevé. Elles sont entourées d'une variété de cellules normales : lymphocytes, plasmocytes, polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles, cellules épithélioïdes, dans une fibrose plus ou moins intense. Il est habituel de distinguer 4 formes histologiques : prédominance lymphocytaire, scléro-nodulaire, cellularité mixte et déplétion lymphocytaire.

L'évolution spontanée se fait par poussées successives avec envahissement de proche en proche, d'un groupe ganglionnaire aux groupes fonctionnellement voisins. Une dégradation profonde de l'état général avec cachexie

et épanchements multiples précède le décès du malade. La polychimiothérapie, éventuellement associée à la radiothérapie, a transformé cette évolution.

Âge de prédilection : surtout entre 25 et 30 ans et entre 45 et 60 ans.
Incidence : 1 % de l'ensemble des cancers. 2 à 3 cas par an pour 100 000 habitants. Sa fréquence diminue régulièrement.

Objectifs du traitement

- Obtenir la guérison.
- Limiter les complications immédiates et secondaires du traitement.

Objectifs du traitement

La polychimiothérapie

Les deux combinaisons d'agents cytotoxiques les plus utilisées sont :

- Le protocole de type MOPP qui associe :
 - méchlorétamine (*Caryolysine*)
T1 et T8 - IV (intraveineux);
 - vincristine (*Oncovin*)
T1 et T8 - IV;
 - procarbazine (*Natulan*)
T1 à T15 - *per os*;
 - prednisone (*Solupred*)
T1 à T15 - *per os*.
- Le protocole de type ABVD qui associe :
 - adriamycine (*Adriblastine*)
T1 et T15 - IV;
 - bléomycine (*Bléomycine*)
T1 et T15 - IV;
 - vinblastine (*Velbé*)
T1 et T15 - IV;
 - dacarbazine (*Déticène*)
T1 et T15 - IV.

Ces protocoles peuvent être utilisés de façon alternée ou associée (MOPP/ABV hybride). Il existe de nombreuses variantes de ces schémas d'administration.

La radiothérapie

Elle utilise des appareils de haute énergie (télécobalt ou accélérateur linéaire) pour une irradiation fractionnée (10 Gy par semaine en 5 séances de 2 Gy; dose totale : 40 Gy) de grands champs incluant les territoires ganglionnaires atteints et les territoires adjacents. Les schémas d'irradiation les plus classiques sont le mantelet en sus-diaphragmatique, le Y inversé associé à une barre spléno-lombaire en sous-diaphragmatique. Des caches en plomb doivent protéger les organes les plus sensibles (poumons, organes génitaux notamment).

Conduite du traitement

L'importance du bilan d'extension

Le diagnostic histologique impose un bilan d'extension très complet de la maladie qui permettra sa classification selon la terminologie d'Ann Arbor (tableau VIII, p. 51). Ce bilan peut comporter une lymphographie bipédieuse qui explore les chaînes ganglionnaires rétro-péritonéales et pelviennes et une scintigraphie au gallium qui explore les adénopathies médiastinales. Les résultats de ce bilan d'extension sont essentiels pour guider le choix thérapeutique.

Les autres facteurs d'intérêt pronostique sont l'âge (> 40 ans), la présence éventuelle

d'un très gros médiastin (> 10 cm) et la réponse au traitement initial (réponse analysée après les 3 premières cures de chimiothérapie).

Les choix thérapeutiques

Dans les formes le plus localisées, du stade IAa au stade IIIAa, on associe le plus souvent une polychimiothérapie de type ABVD (3 à 4 cures) à une radiothérapie dont l'étendue dépend du bilan initial.

Dans les formes le plus étendues, du stade IIIB ou b au stade IVBb, on utilise de plus en plus souvent une polychimiothérapie seule, le nombre de cures allant de 6 à 8.

En cas d'échec du traitement initial ou de rechute, on utilise un polychimiothérapie associant le plus souvent des agents cytotoxiques non utilisés lors du traitement initial. Une intensification thérapeutique suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques est proposée en fin de traitement.

La réponse au traitement

La réponse complète est définie par la disparition du syndrome tumoral et des signes généraux et la normalisation du bilan biologique. Il peut persister une masse tumorale séquellaire, notamment lorsqu'il existait une importante masse médiastinale au diagnostic. La non fixation du gallium confirme son caractère séquellaire à condition d'être certain d'une captation initiale de l'isotope par les cellules tumorales.

Le taux de guérison est actuellement de l'ordre de 75 %. Il varie en fonction du stade Ann Arbor, de 98 % au stade IAa à 50 % au stade IVBb avec atteinte multiviscérale. Cette guérison ne peut être affirmée que 6 à 8 ans après l'obtention d'une réponse complète.

En cas d'échec du traitement initial ou de rechute, on utilise une polychimiothérapie associant le plus souvent des

agents cytotoxiques non utilisés lors du traitement initial. Une intensification thérapeutique suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques est proposée en fin de traitement. Cette attitude permet de guérir un nombre encore limité de patients.

Les effets secondaires du traitement

Les sujets atteints de maladie de Hodgkin présentent un déficit immunitaire sévère qui persiste plusieurs années après l'arrêt du traitement. Ce déficit expose aux infections, notamment au zona, à la tuberculose et aux infections bactériennes.

La guérison d'un nombre croissant de patients a révélé que le traitement pouvait induire des effets secondaires retardés dont certains mettront en jeu le pronostic vital.

Les fibroses tissulaires induites par la radiothérapie (poumon, péricarde, tube digestif, moelle épinière) ou par la chimiothérapie (fibrose pulmonaire induite par la bléomycine) restent exceptionnelles.

L'irradiation médiastinale semble augmenter l'incidence secondaire des accidents coronariens, justifiant une épreuve d'effort avant la reprise d'un sport intensif. Des sténoses vasculaires ont été rapportées dans d'autres territoires (carotides, vaisseaux mésentériques).

L'irradiation cervicale peut induire une insuffisance thyroïdienne nécessitant un traitement hormonal substitutif. La chimiothérapie et la radiothérapie peuvent induire une stérilité chez des sujets souvent jeunes au moment du traitement. La transposition rétro-utérine des ovaires avant irradiation et l'utilisation de caches en plomb lors de l'irradiation sous-diaphragmatique limitent ce risque chez la femme. La congélation de sperme avant traitement, lorsqu'elle est possible (fréquente asthénospermie),

Le risque le plus important est celui d'affection maligne induite par la chimiothérapie et/ou la radiothérapie. Il s'agit d'abord, dans un délai de 2 à 3 ans, de syndromes myélodysplasiques ou de leucémies aiguës secondaires (2 à 5 %).

Entre 5 et 10 ans après la fin du traitement, on observe une augmentation de l'incidence des lymphomes malins non hodgkiniens secondaires (1 %). Au-delà de 10 ans après la fin du traitement, on observe une augmentation de l'incidence des tumeurs solides (sein notamment).

Ne s'applique pas compte tenu de l'hétérogénéité des situations.

Notes

La leucémie myéloïde chronique

Physiopathologie

Conséquence de la transformation maligne d'un progéniteur multipotent, la leucémie myéloïde chronique se traduit par une prolifération intense des cellules hématopoïétiques, en particulier des cellules granuleuses.

Données cliniques

Le chromosome Philadelphie ou PhI est le marqueur essentiel de la maladie. Cette translocation $t(9; 22)(q34; q11)$ implique deux gènes, l'oncogène abelson (*c-abl*) localisé en 9q34 et la région *bcr* (*breakpoint cluster region*) en 22q11. L'oncogène *c-abl* est transféré du chromosome 9 au contact de la région *bcr* sur le chromosome 22. Le nouveau gène *bcr-abl* code pour une protéine de 210 kDa dotée d'une puissante activité tyrosine-kinase. Cette protéine stimule la prolifération cellulaire et inhibe la mort cellulaire par apoptose. Lorsque l'on introduit le gène *bcr-abl* dans des cellules hématopoïétiques de souris et que l'on greffe des souris avec ces cellules, les animaux greffés développent une leucémie myéloïde chronique. Le chromosome Philadelphie est identifié dans les mitoses des précurseurs des granuleux, des monocytes, des érythroblastes, des mégacaryocytes et des lymphocytes B. Dans de rares cas, il est aussi retrouvé dans les lymphocytes T. Ceci témoigne de l'atteinte d'un précurseur hématopoïétique très indifférencié. La transformation blastique peut se faire aussi bien sous forme d'une leucémie aiguë myéloblastique que d'une leucémie aiguë lymphoblastique.

Diagnostic

La maladie peut être révélée par un examen systématique, clinique (grosse rate) ou biologique (hémogramme), une altération de l'état général, une pesanteur de l'hypochondre gauche due une grosse rate ou une complication (crise de goutte, priapisme, infarctus splénique, hémorragie). L'hémogramme évoque d'emblée le diagnostic. Il montre typiquement :

- une hyperleucocytose ($> 50 \text{ G/L}$);
- une myélémie importante (20 à 40 %);
- une hyperéosinophilie modérée ($> 0,7 \text{ G/L}$);
- une basophilie modérée ($> 0,1 \text{ G/L}$);
- une anémie normochrome normocytaire arégénérative;
- une thrombocytose modérée (500 à 600 G/L).

Le score des phosphatases alcalines leucocytaires est effondré.

Hidden page

de 5 millions d'unités par m² par jour. C'est le seul traitement qui permette d'observer d'abord une réponse hématologique puis une réponse cytogénétique (disparition progressive du chromosome Ph1) puis une réponse moléculaire (disparition du réarrangement bcr-abl en RT-PCR). Il doit être poursuivi plusieurs années et augmente la survie des patients par rapport à *Hydréa*. L'association de faibles doses de cytosine arabinoside (*Aracytine*) potentialise son efficacité. L'interféron est souvent mal toléré : syndrome pseudogrippal au début du traitement (effets prévenus par le paracétamol) puis asthénie chronique et parfois syndrome dépressif sévère sont les principaux effets secondaires.



L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques à partir d'un donneur familial HLA identique est le seul traitement susceptible d'induire une guérison complète et définitive. Elle n'est possible que jusqu'à 55 à 60 ans, à condition qu'il existe un donneur familial HLA identique. Ce traitement comporte une première phase au cours de laquelle la moelle du malade est détruite par un traitement chimiothérapique, le plus souvent associé à une

irradiation corporelle totale, une seconde phase au cours de laquelle on lui injecte, par voie intraveineuse, la moelle (ou les cellules souches prélevées dans le sang) du donneur et une troisième phase au cours de laquelle la moelle greffée produit des cellules et où apparaissent les complications immunologiques.

Ce traitement expose à des complications immunologiques : le rejet est rare mais la réaction du greffon contre l'hôte (GvHD = *Graft versus Host Disease*) est fréquente et peu être grave. Cette GvHD s'accompagne d'un effet antileucémique (GvL = *Graft versus Leukemia*) bénéfique pour la maladie. Ce traitement expose aussi à des complications infectieuses favorisées par le traitement cytotoxique initial puis le traitement immunosuppresseur.



L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Elle consiste à prélever les cellules souches dans le sang du patient au moment du diagnostic et à les lui réinjecter après avoir détruit sa moelle par un traitement chimiothérapique, le plus souvent associé à une irradiation corporelle totale. Il n'expose pas aux complications immunologiques de l'allogreffe mais n'induit pas d'effet GvL.

EN PRATIQUE

AU DIAGNOSTIC, EN PHASE CHRONIQUE

On utilise d'abord *Hydréo* afin d'obtenir une réponse hématologique complète (normalisation de l'hémogramme).

► S'il s'agit d'un sujet de moins de 55 ans ayant un donneur familial (frère ou sœur) HLA identique, on lui propose une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques.

► S'il s'agit d'un sujet de plus de 55 ans ou d'un sujet jeune n'ayant pas de donneur familial : on lui propose l'interféron alpha recombinant et, en cas de non-réponse à l'interféron, une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

► Chez les sujets les plus jeunes n'ayant pas de donneur familial, certaines équipes proposent une greffe allogénique à partir d'un donneur non apparenté (fichier international des donneurs bénévoles).

EN PHASE DE TRANSFORMATION BLASTIQUE

On utilise une polychimiothérapie du type de celles utilisées dans les leucémies aiguës. Ce traitement n'entraîne une réponse complète que dans 50 % des cas. Cette réponse est toujours de courte durée. C'est pourquoi, lorsque les conditions le permettent, on propose une greffe de moelle allogénique à partir d'un donneur non apparenté (fichier international des donneurs bénévoles).

Notes

Traitement initial

Hydréo 500 mg : 4 gélif, tous les jours.

Zyloric 300 mg : 1 cp/j.

Boire 2 litres d'eau par jour dont un litre d'eau de Vichy ou un litre d'eau citronnée.

Surveillance

Faire pratiquer toutes les semaines pendant 1 mois : NFS, plaquettes.

La maladie de Vaquez (polyglobulie vraie primitive)

Physiopathologie

La maladie de Vaquez ou polyglobulie vraie primitive est un syndrome myéloprolifératif dans lequel la prolifération non contrôlée des cellules myéloïdes prédomine sur les érythroblastes.

Comme tous les syndromes myéloprolifératifs, la maladie de Vaquez est une maladie clonale issue de la transformation d'une cellule souche médullaire. L'érythropoïétine (Epo) est un facteur de croissance synthétisé par le rein. Elle est indispensable à la formation normale des cellules érythroblastiques. Dans la maladie de Vaquez, les précurseurs érythroblastiques (BFU-E) sont capables de pousser en culture *in vitro* indépendamment de tout apport d'Epo. Ils sont devenus autonomes.

Diagnostic

La maladie peut être révélée par un examen biologique systématique, un syndrome d'hyperviscosité sanguine, une pesanteur de l'hypochondre gauche due à une grosse rate, une érythrose faciale (nez, lèvres, oreilles et cou), un prurit diffus déclenché par les bains chauds ou le coucher dans des draps frais ou un accident vasculaire thrombotique. L'examen trouve une splénomégalie dans 70 % des cas, mesurée par échographie abdominale.

Examens cliniques

L'hémogramme évoque le diagnostic. Il montre typiquement une augmentation de l'hématocrite (> 50 % chez l'homme, > 45 % chez la femme), une augmentation de l'hémoglobine (> 170 g/L chez l'homme et > 160 g/L chez la femme), une hyperleucocytose et une thrombocytose modérées. Les mesures isotopiques de la masse globulaire et de la volémie plasmatique permettent d'affirmer la polyglobulie en cas de doute, sans préciser son origine primitive (maladie de Vaquez) ou secondaire (maladie hypoxémiante ou tumorale).

La biopsie de moelle est importante, elle montre une disparition de la vacuolisation grasseuse et une hyperplasie du tissu hématopoïétique avec augmentation du nombre des mégacaryocytes, et de nombreux amas d'érythroblastes. Une fibrose réticulinique débutante est possible. Le myélogramme est moins important. Il montre une moelle très riche, notamment en mégacaryocytes. Il permet surtout de réaliser un caryotype

Hidden page

Hidden page

Hidden page

Hidden page

EN PRATIQUE

- En urgence, c'est-à-dire en cas de thrombose ou d'ischémie aiguë, on a recours aux cytophères qui réduisent l'hyperviscosité sanguine.
- En prévention des accidents thrombotiques ou ischémiques, on utilise l'aspirine (Aspégic 250 mg/j) lorsque les plaquettes oscillent entre 800 et 1 200 G/L et une héparine de bas poids moléculaire au-delà. Cette attitude est modulée en fonction du terrain.
- En traitement de fond, le Vercyte ou Hydréa sont les médicaments de choix. La dose d'entretien est adaptée en fonction des hémogrammes de surveillance. Dans les 2 cas, un traitement continu est nécessaire pour maintenir un chiffre de plaquettes normal.
- Le ^{32}P n'est utilisé que chez les sujets âgés de plus de 70 ans dont la surveillance hématologique peut s'avérer difficile ou dont la compliance au traitement *per os* est très mauvaise.
- Enfin, il faut penser à rechercher et à corriger une éventuelle carence en fer secondaire aux hémorragies. Sa persistance empêcherait la correction de la thrombocytose.

Notes

Traitement initial

Hydréa 500 mg : 4 gél/j, tous les jours.

Zyloric 300 mg : 1 cp/j.

Boire 2 litres d'eau par jour dont un litre d'eau de Vichy ou un litre d'eau citronnée.

Surveillance

Faire pratiquer toutes les semaines pendant 1 mois : NFS, plaquettes.

La splénomégalie myéloïde (myélofibrose primitive)

Physiopathologie

La splénomégalie myéloïde est un syndrome myéloprolifératif caractérisé par l'association d'une métaplasie myéloïde de la rate et d'une myélofibrose. Il existe une érythromylémie et des plaquettes géantes. La maladie évolue en 2 phases. Dans une première phase, l'hémogramme montre une hyperleucocytose et une thrombocytose. Dans une seconde phase, une pancytopenie apparaît, par fibrose médullaire et hypersplénisme.

Étiologie

La moelle hématopoïétique repose sur un tissu de soutien, le stroma médullaire. Les cellules du stroma (fibroblastes, macrophages, cellules endothéliales) sécrètent une matrice extracellulaire faite de collagène et de glycoaminoglycanes. Il existe 5 grands types de collagènes (I à V), de répartition hétérogène. Par exemple, on trouve les collagènes I et III au niveau du tissu interstitiel médullaire et le collagène IV au niveau des vaisseaux qui irriguent la moelle.

La myélofibrose correspond d'abord à l'augmentation du collagène de type III et IV (fibrose réticulinique) puis de type I (fibrose dite collagène). Elle aboutit à des remaniements osseux (ostéosclérose). Cette synthèse de collagène en excès est due à la stimulation des fibroblastes par des facteurs de croissance (PDGF, TGF β) libérés par les mégacaryocytes anormaux.

Diagnostic

La maladie est révélée le plus souvent par une splénomégalie, un syndrome anémique ou une altération de l'état général, plus rarement par un syndrome hémorragique, une crise de goutte, une colique néphrétique ou des douleurs osseuses. La splénomégalie est habituellement très importante, d'autant plus que la maladie est plus ancienne, pouvant descendre dans la fosse iliaque droite et jusqu'au pubis. Une hépatomégalie lui est associée dans 50 % des cas, parfois très importante, surtout après splénectomie. D'autres foyers d'hématopoïèse extramédullaire peuvent se développer dans les os longs, les ganglions, les reins, la peau, les séreuses ou le tissu adipeux.

Hidden page

Hidden page

EN PRATIQUE

La médiane de survie de la splénomégalie myéloïde est très hétérogène en fonction des facteurs pronostiques au diagnostic. Elle va de plus de 10 ans dans les formes sans aucun facteur pronostique péjoratif à moins de 2 ans dans les formes les plus graves (anémie et hyperleucocytose).

La splénectomie, dont l'intérêt est parfois discuté, doit être réalisée suffisamment tôt pour limiter sa morbidité et sa mortalité.

Les traitements cytotoxiques (*Hydréa*, *Vercyte*, *Aracytine*), éventuellement associés aux androgènes (*Danatrol*), sont les plus utilisés.

Notes

EXEMPLE D'ORDONNANCE

Mise en route du traitement

Hydréa 500 mg : 2 gél/j, tous les jours.

Zyloric 300 mg : 1 cp/j.

Boire 2 litres d'eau par jour dont un litre d'eau de Vichy ou un litre d'eau citronnée.

Surveillance

Faire pratiquer toutes les semaines pendant 1 mois : NFS, plaquettes.

L'agranulocytose aiguë médicamenteuse

Physiopathologie

L'agranulocytose (polynucléaires neutrophiles $< 0,3$ G/L) est le plus souvent d'origine médicamenteuse lorsqu'elle est aiguë. C'est le plus fréquent des accidents hématologiques d'origine médicamenteuse. Cet accident est rare, imprévisible, généralement réversible à l'arrêt du médicament.

Diagnostic

L'agranulocytose est le plus souvent découverte à l'occasion d'un accident infectieux, plus rarement d'un examen de surveillance systématique. L'hémogramme montre la neutropénie profonde tandis que les autres lignées sont habituellement normales. Le myélogramme montre la disparition plus ou moins complète de la lignée granuleuse. Il n'y a pas de cellule anormale, ce qui élimine une hémopathie maligne, en particulier une leucémie aiguë. La prise en charge de l'infection est une urgence médicale.

Données cliniques

Les mécanismes physiopathologiques sont soit une atteinte toxique des précurseurs médullaires (exemple : phénothiazines), soit un mécanisme immunoallergique. Dans ce dernier cas, la première prise du médicament induit l'apparition d'anticorps anti-médicament. Lors de la seconde prise, des complexes immuns médicament/anticorps anti-médicament se déposent sur la membrane des précurseurs médullaires dont ils provoquent la destruction. Les produits le plus souvent incriminés sont les antalgiques contenant de l'amidopyrine ou de la noramidopyrine, les β -lactamines et les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

L'agranulocytose aiguë est exceptionnelle en dehors de l'accident médicamenteux. Elle est alors d'origine virale ou traduit, notamment chez l'enfant, une affection héréditaire ou constitutionnelle. La neutropénie modérée (polynucléaires neutrophiles entre 0,5 et 1,7 G/L) est beaucoup plus fréquente et moins grave car elle n'augmente pas le risque infectieux. Elle peut être la conséquence d'une margination excessive des polynucléaires neutrophiles (race noire, sexe féminin), ce qui n'a aucune conséquence sur leur fonction physiologique. Associée à une atteinte des autres lignées, elle évoque une atteinte centrale, généralement identifiée par le myélogramme. Lorsqu'il existe une grosse rate, elle peut être une des manifestations d'un hypersplénisme. Isolée, la neutropénie modérée peut accompagner un épisode infectieux, traduire une exposition toxique (benzène, radiations ionisantes) ou une maladie auto-immune (lupus, syndrome de Felty).

Hidden page

Hidden page

Le purpura thrombopénique auto-immun

Physiopathologie

Le purpura thrombopénique auto-immun (ou purpura thrombopénique immunologique) est une thrombopénie (plaquettes < 150 G/L) périphérique (nombre normal ou augmenté de mégacaryocytes médullaires) due à la fixation, sur la membrane plaquettaire, d'immunoglobulines, le plus souvent de type IgG. Ces anticorps permettent la phagocytose de la plaquette opsonisée par les phagocytes mononucléés, en général spléniques, ou, plus rarement, activent le complément et entraînent sa destruction intravasculaire. Le chiffre des plaquettes est la résultante de la destruction plaquettaire et de la capacité de la moelle à augmenter sa production.

Les auto-anticorps, identifiés à la surface des plaquettes ou dans le sérum, reconnaissent habituellement des épitopes publics portés par les glycoprotéines de la membrane plaquettaire, le plus souvent la gpIIb/IIIa. Ceci explique le faible rendement des transfusions plaquettaires. Dans certains cas, il s'agit de complexes immuns fixés de manière non spécifique sur la membrane plaquettaire.

Examens cliniques

Les tests de détection de ces anticorps ne sont pas spécifiques. Les faux positifs peuvent être la conséquence d'une hypergammaglobulinémie, de la présence d'allo-anticorps anti-HLA dans le sérum ou d'anticorps « physiologiques » destinés à l'élimination des débris plaquettaires. Les faux négatifs sont dus à la classe de l'anticorps (IgM) ou à son détachement, l'opsonisation étant due à la fraction C3 du complément.

La thrombopénie, habituellement inférieure à 30 G/L, est révélée le plus souvent par un purpura cutanéomuqueux (pétéchies, vibices, ecchymoses, purpura bulleux ou nécrotique), plus rarement par des hémorragies muqueuses ou viscérales, ou par un examen systématique. Le risque majeur est l'hémorragie cérébro-méningée qui peut mettre en jeu le pronostic vital. Les signes cutanéomuqueux et les hémorragies au fond d'œil précèdent les saignements viscéraux ou méningés. La thrombopénie est habituellement isolée. Une anémie liée à un saignement aigu ou chronique peut lui être associée. En cas de doute, le chiffre des plaquettes est vérifié sur un prélèvement de sang capillaire sans anticoagulant afin d'éliminer une fausse thrombopénie par aggrégation plaquettaire en présence d'EDTA. Un myélogramme affirme le

Hidden page

Hidden page

Hidden page

Hidden page

Le diagnostic d'hémophilie conduit à l'étude moléculaire de l'anomalie du gène, directe (délétion, mutation, anomalie du promoteur) ou indirecte (polymorphisme de restriction), qui permettra un diagnostic prénatal si le couple le souhaite. Il se fera par biopsie de trophoblaste vers 10 semaines ou par amniocentèse vers 14 semaines (sexe fœtal et étude moléculaire) puis par ponction de sang fœtal vers 18 semaines d'aménorrhée (dosage du facteur VIIIc ou IXc).

■ **Incidence** : 1 cas pour 5 000 naissances mâles.

Objectifs du traitement

- ▶ Informer et éduquer les patients.
- ▶ Prévenir les hémorragies et leurs conséquences fonctionnelles.
- ▶ Traiter les hémorragies et les séquelles fonctionnelles.

Conduite du traitement

Traitement préventif

Il repose sur l'éducation des patients et de leurs parents. Il faut éviter les injections intramusculaires, le rasage mécanique, la prise de température rectale et certains médicaments (anti-inflammatoires non stéroïdiens, aspirine). Il faut limiter certaines activités sans être trop restrictif car la pratique régulière d'un sport (natation, marche, vélo, ski de fond), en développant la musculature, protège le système ostéo-articulaire.

Traitement symptomatique

▶ Dans les hémarthroses

- ▶ Immobilisation en gouttière ouverte ou sur attelle, en principe de courte durée (24 à 48 heures), des articulations atteintes d'hémarthrose.
- ▶ Antalgiques (paracétamol, éventuellement opiacés).

- ▶ Éventuellement anxiolytiques selon le contexte psychologique.
- ▶ Éviter les corticoïdes.

▶ Dans les hémorragies

- ▶ Compression directe et prolongée en cas d'hémorragie accessible.
- ▶ Colle biologique, compression par gouttière maintenue 8 jours, antifibrinolytiques (*Exacyl*), antibiotiques et alimentation semi-froide en cas d'extraction dentaire.

Traitement substitutif

▶ La desmopressine ou DDAVP (*Minirin*)

Utilisé uniquement dans l'hémophilie A modérée (VIII > 5 %), cet analogue de la vasopressine (*Minirin* : 0,3 µg/kg dans 100 cm³ de sérum physiologique en perfusion intraveineuse lente sur 15 à 30 minutes) entraîne, chez les patients répondeurs, une augmentation des concentrations plasmatiques de facteur von Willebrand et de facteur VIIIc. Le traitement peut induire une tachycardie réactionnelle et doit être conduit avec prudence chez les sujets les plus âgés ou présentant des antécédents coronariens.

Les facteurs VIII

On dispose actuellement de 5 facteurs VIII. Les facteurs plasmatiques purifiés sont le facteur *VIII-LFB* obtenu par cryoprécipitation, et les facteurs VIII

immunopurifiés *Hemofil-M* et *Monoclalte-P*. Les facteurs produits par recombinaison génétique sont notamment *Recombinate* et *Kogenate*.

■ Les facteurs IX

On dispose actuellement de 2 facteurs IX : le facteur *IX-LFB* obtenu par cryoprécipitation et *Mononine* obtenu par immunoprécipitation. Des facteurs IX produits par recombinaison génétique sont à l'étude.

■ L'utilisation des facteurs anti-hémophiliques

On considère qu'une unité de facteur anti-hémophylique augmente le taux de facteur VIII de 2 % et celui de facteur IX de 1 %. La posologie usuelle est de 20 à 30 unités de facteur VIII par kg toutes les 8 heures

dans l'hémophilie A, de 30 à 40 unités de facteur IX par kg toutes les 12 heures dans l'hémophilie B. Les doses et la durée du traitement sont adaptées à la situation clinique et au taux de facteur VIII ou IX mesurés en cours de traitement.

■ Les anticoagulants circulants

Éventualité relativement rare (10 % à 20 % des malades) mais grave, l'apparition d'un inhibiteur antifacteur VIII ou antifacteur IX doit être surveillée régulièrement, surtout si le traitement devient moins efficace. On mélange en proportions variables le plasma du malade avec un plasma témoin avant de mesurer le TCA : le plasma du malade allonge le TCA plus que ne le voudrait la dilution du VIII. La prise en charge thérapeutique, complexe, relève de centres spécialisés.

EN PRATIQUE

ÉDUCATION DES PATIENTS

Chaque patient possède une carte d'hémophile indiquant le diagnostic, sa sévérité, le groupe sanguin, la notion d'un éventuel inhibiteur, la conduite à tenir en cas d'accident. Il possède aussi un carnet d'hémophile où sont notés les accidents et les traitements reçus.

L'affiliation à l'association française des hémophiles et l'existence de centres de traitement des hémophiles dans les hôpitaux favorisent la prise en charge*.

Les patients doivent impérativement être vaccinés contre les hépatites A et B (par voie sous-cutanée et en regard d'un plan osseux pour permettre une compression efficace).

Dans l'hémophilie A mineure, *Minirin* peut être utilisé pour préparer le malade à une intervention peu importante (ponction, biopsie, avulsion dentaire).

Notes

MASSON. La photocopie non autorisée est un délit.

EXEMPLE D'ORDONNANCE

La maladie de Willebrand

Physiopathologie

La maladie de Willebrand, décrite en 1926, est une affection héréditaire hémorragique qui résulte d'une anomalie quantitative ou qualitative du facteur von Willebrand, une glycoprotéine multimérique. Elle est transmise sur le mode autosomal, le plus souvent dominant.

Étiologie

Le facteur von Willebrand joue un rôle dans l'hémostase primaire : synthétisé par les mégacaryocytes et les cellules endothéliales, il est nécessaire à l'adhésion plaquettaire qui précède leur agrégation. Le facteur von Willebrand joue aussi un rôle dans la coagulation : associé au facteur VIII coagulant (VIIIc), il participe à son transport et à la stabilisation de son activité coagulante. C'est pourquoi la forme la plus classique de la maladie associe une diminution du VIIIc à celle du facteur von Willebrand.

On distingue 3 types de déficits héréditaires avec de nombreux phénotypes distincts :

→ le type 1 (> 70 %), autosomal dominant, caractérisé par un déficit quantitatif (faible, modéré ou sévère) en facteur von Willebrand et un abaissement parallèle du VIIIc ;

→ le type 2, autosomal dominant, caractérisé par une anomalie qualitative du facteur von Willebrand (on distingue 2A, 2B, 2M, 2N). Le sous-type 2B est une contre-indication de la desmopressine dont l'administration provoque une thrombopénie ;

→ le type 3, autosomal récessif, caractérisé par l'absence totale de facteur von Willebrand (maladie de Willebrand sévère, très rare).

Ils doivent être distingués du déficit acquis en facteur von Willebrand dans le cadre des maladies auto-immunes ou des syndromes lymphoprolifératifs.

Dans les formes légères (facteur von Willebrand : 50 %), la maladie ne donne pas d'hémorragie spontanée. Le diagnostic est habituellement fortuit, lors d'un bilan préopératoire ou à la suite d'une intervention (avulsion dentaire, amygdalectomie, adénoïdectomie) compliquée d'hémorragies. Dans les formes plus sévères, elle se caractérise par des hémorragies spontanées, essentiellement cutanées ou muqueuses, parfois viscérales ou articulaires.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur l'allongement du temps de saignement, mesuré par la méthode d'Ivy (avant-bras) et la diminution du facteur von Willebrand mesuré par un test fonctionnel (agglutination des plaquettes en présence de ristocétine : vWF, RCo). On observe aussi une diminution de l'agrégation des

plaquettes du patient dans un plasma riche en plaquettes en présence de diverses concentrations de ristocétine. Le chiffre des plaquettes et le temps de Quick sont normaux. Le temps de céphaline activé est normal ou allongé (quand il existe un déficit en facteur VIII coagulant). Le taux de facteur von Willebrand mesuré par une méthode immunologique dans le plasma (vWF : Ag) est diminué alors qu'il est normal dans les plaquettes. Des tests plus spécialisés peuvent préciser le sous-type de maladie de Willebrand (tableau XIII).

Sexe de prédilection : atteint les 2 sexes.

Incidence : très fréquente, cette maladie concerne 1 % de la population.

Objectifs

du traitement

► Corriger le trouble de l'hémostase primaire.

► Corriger le déficit en facteur VIII.

Conduite

du traitement

Il est guidé par le type et, dans le groupe 2, le sous-type de la maladie de Willebrand.

Tableau XIII. Conduite du traitement

Type	Sous-type	TS	vWF plasmatique		Taux de facteur	Profil électrophorétique du vWF plasmatique
			vWF:Ag	vWF:RCo	VIIIc	
1		± allongé	± diminué		± diminué	Normal
2	2A	± allongé	Normal ou diminué	Diminué	Normal ou diminué = vWF:Ag	Pas de multimères
	2B	± allongé	Normal ou diminué			Moins de multimères
	2M	± allongé	Normal ou diminué	Diminué		Masse moléculaire élevée
	2N	allongé	Normal ou subnormal		5-30 %	Normal
3		très allongé	Nul		< 5 %	Indétectable

La desmopressine ou DDAVP (1-désamino-8-D-arginine vasopressine)

Dans tous les types de maladies de Willebrand, sauf le type 2B et le type 3,

cet analogue de la vasopressine (*Minirin* : 0,3 µg/kg dans 100 cm³ de sérum physiologique en perfusion intraveineuse lente sur 15 à 30 min) libère dans le sang la forme native du facteur von Willebrand stockée dans les cellules endothéliales.

Le taux plasmatique du facteur von Willebrand (vWF : Ag) augmente 3 à 4 fois en 30 minutes à 2 heures, le facteur VIIIc augmente et le temps de saignement se corrige. Le traitement doit être répété toutes les 12 à 24 heures s'il induit une augmentation suffisante du facteur VIIIc et du vWF : Ag. Le traitement peut induire une tachycardie réactionnelle et doit être conduit prudemment chez les sujets les plus âgés ou présentant des antécédents coronariens.



Les facteurs Willebrand

Lorsque la desmopressine est inactive ou inutilisable, on peut utiliser 2 concentrés :

- le facteur Von Willebrand-LFB à la posologie de 50 UI/kg à renouveler toutes les 12 à 24 heures ;
- l'association facteur Von Willebrand/facteur VIIIc (*Innobrand*) à la posologie de 50 UI/kg à renouveler toutes les 12 à 24 heures.

EN PRATIQUE

ATTITUDE GÉNÉRALE

Lorsque le diagnostic de maladie de Willebrand a été posé, il faut recommander au patient de ne jamais prendre d'aspirine laquelle aggrave les signes hémorragiques. Un traitement œstrogénostatif peut être utile pour réduire l'abondance des menstruations.

Lorsqu'une intervention chirurgicale est programmée, on teste d'abord *Minirin*. En cas d'inefficacité, on utilise le facteur von Willebrand-LFB. Dans les 2 cas, une injection doit être renouvelée une heure avant l'intervention.

En situation hémorragique, s'il ne s'agit ni d'un type 2B, ni d'un type 3, on teste d'abord *Minirin*. En cas d'inefficacité ou de contre-indication, le choix du produit de substitution dépend du taux basal de facteur VIIIc. S'il est supérieur à 20 %, on utilise le facteur von Willebrand-LFB. S'il est inférieur à 20 %, on utilise *Innobrand*. En situation d'urgence ou de traumatisme grave, il est recommandé d'utiliser d'abord *Innobrand*, quel que soit le taux basal de facteur VIIIc, puis de le relayer par le facteur von Willebrand-LFB.

L'apparition d'allo-anticorps antifacteur von Willebrand est possible, essentiellement dans le type 3.

CAS PARTICULIERS

En cas d'épistaxis, on a recours aux hémostatiques locaux du type *Coalgan* ou à des mèches hémostatiques résorbables (*Sorbacel*, *Surgicel*) avant d'utiliser la vasopressine.

Les gingivorragies banales nécessitent des bains de bouche aux antifibrinolytiques (acide tranexamique : *Exacyl*, ampoules buvables à 1 g).

Les méno-métrorragies nécessitent le recours aux œstrogénostatifs, parfois associés aux antifibrinolytiques locaux ou généraux (*Exacyl*, *Spotof*).

Pour une extraction dentaire, voir les conseils donnés aux hémophiles (cf. p. 81).

La desmopressine (*Minirin*) est contre-indiquée en cas de grossesse. L'accouchement, sous couvert d'un traitement substitutif, doit être le moins traumatique possible, l'enfant pouvant avoir la même maladie que sa mère.

Hidden page

Hidden page

P

artie II

Les examens complémentaires

▸ Les examens du sang	89
▸ Les examens de la moelle osseuse hématopoïétique	92
▸ Les études isotopiques	96

Les examens du sang

La numération formule sanguine ou hémogramme

C'est le principal examen en hématologie. Il est pratiqué sur du sang veineux, prélevé sur un anticoagulant, l'EDTA (acide éthylène-diamino-tétraacétique). Il consiste à quantifier chaque catégorie d'éléments

figurés par unité de volume sanguin (ex. : nombre de globules rouges par litre) ou la concentration d'un composé du sang (ex. : hémoglobine exprimée en g/dl). Les caractéristiques des éléments figurés du sang sont ensuite calculées à l'aide de formules. À titre d'exemple, les formules permettant de calculer les caractéristiques des globules rouges (encore appelées constantes érythrocytaires) et les valeurs normales sont indiquées dans le tableau XV.

Tableau XV. Formules de calcul des caractéristiques des globules rouges

Volume globulaire moyen =	$\frac{\text{Hématocrite (\%)} \times 10}{\text{Nombre de globules rouges (} 10^6/\text{mm}^3 \text{)}}$
Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine =	$\frac{\text{Hémoglobine (g/100 ml)} \times 10}{\text{Nombre de globules rouges (} 10^6/\text{mm}^3 \text{)}}$
Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine =	$\frac{\text{Hémoglobine (g/100 ml)} \times 100}{\text{Hématocrite (\%)}}$

Les valeurs normales de la numération formule sanguine en fonction de l'âge et du sexe sont indiquées dans la quatrième partie de cet ouvrage.

Cette quantification se fait sur le même prélèvement sanguin que l'hémogramme.

Le taux de réticulocytes

Les réticulocytes sont les précurseurs des globules rouges et proviennent de la moelle osseuse. Ils se distinguent des globules rouges par la présence d'organites intracellulaires. Ils sont identifiés par coloration de ces organites au bleu de Unna (lecture au microscope) ou au Thiazole orange (lecture en cytométrie en flux), ce qui permet de les quantifier.

► Quand le demander ?

Chaque fois que l'on découvre une anémie (diminution du taux d'hémoglobine) pour déterminer si celle-ci est :

- régénérative quand le taux de réticulocytes est > 120 G/L. La moelle réagit à l'anémie en augmentant la fabrication des globules rouges. L'anémie est d'origine périphérique (hémorragie aiguë ou hémolyse);
- arégénérative quand le taux de réticulocytes est < 120 G/L. La moelle ne réagit pas à l'anémie puisqu'elle n'augmente pas la fabrication des globules rouges. L'anémie est d'origine centrale.

L a résistance osmotique des globules rouges aux solutions hypotoniques

Les globules rouges sont incubés 30 minutes à température ambiante dans des solutions de pression osmotique croissante, le jour du prélèvement et 24 heures après. Le degré d'hémolyse est mesuré par spectrophotométrie.

➤ Quand le demander ?

Lorsque l'on suspecte certaines étiologies d'anémie hémolytique. On observe :

- ➔ une diminution de la résistance osmotique dans la sphérocytose héréditaire ou maladie de Minkowski-Chauffard, maladie de la membrane des globules rouges ;
- ➔ une augmentation de la résistance osmotique dans les thalassémies, maladies de l'hémoglobine.

L 'épreuve d'auto-hémolyse *in vitro*

Les globules rouges sont incubés à 37 °C dans une étuve à CO₂ en présence et en l'absence de glucose ou d'ATP. L'hémolyse est mesurée par spectrophotométrie.

➤ Quand le demander ?

Lorsque l'on suspecte certaines étiologies d'anémie hémolytique. On observe :

- ➔ une augmentation de l'autohémolyse avec correction par le glucose dans la sphérocytose héréditaire ou maladie de Minkowski-Chauffard ;
- ➔ une augmentation de l'autohémolyse sans correction par le glucose mais avec correction par l'ATP dans le déficit en pyruvate kinase.

R echerche de corps de Heinz

La coloration des globules rouges sur un frottis sanguin par le bleu de crésyl brillant met en évidence les corps de Heinz qui apparaissent sous forme de corpuscules.

➤ Quand le demander ?

Lorsque l'on suspecte certaines étiologies d'anémie hémolytique. On observe des corps de Heinz dans les anémies dues à la présence d'une hémoglobine instable ou à un déficit en glutathion réduit.

L e test de Ham-Dacie

Il s'agit d'un test d'hémolyse des globules rouges en milieu acide. Les globules rouges du malade sont incubés 30 minutes à 37 °C dans un sérum compatible frais et acidifié (pH entre 6,5 et 7).

➤ Quand le demander ?

Lorsque l'on suspecte une hémoglobinurie paroxystique nocturne (ou maladie de Marchiafava-Micheli) qui est aussi la seule cause d'hémolyse corpusculaire acquise. Ce test de Ham-Dacie tend à être supplanté par l'étude des marqueurs CD55 et CD59 au niveau des globules rouges ou des globules blancs en cytométrie à flux (ces 2 marqueurs sont absents dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne).

L 'électrophorèse et l'isoélectrofocalisation de l'hémoglobine

Ces examens sont mis en œuvre pour rechercher la présence d'une ou plusieurs

Hidden page

Hidden page

myélocyte, métamyélocyte et polynucléaire. Les cellules granuleuses neutrophiles constituent la majorité des cellules granuleuses. Les cellules granuleuses éosinophiles et basophiles sont très minoritaires (4 %).

► **La lignée monocyttaire.** Elle représente 1 à 5 % des cellules médullaires. On distingue 3 stades de maturation : monoblaste, promonocyte et monocyte.

► **La lignée lymphoïde.** Elle représente environ 10 % des cellules médullaires. On distingue 3 stades : lymphoblaste normalement présent chez l'enfant, lymphocyte et plasmocyte.

► **La lignée mégacaryocytaire.** Elle n'apparaît pas dans le décompte des cellules médullaires sur un compte rendu de myélogramme. On apprécie son abondance en fonction de la richesse globale du myélogramme (richesse évaluée entre 0 et 4; richesse normale = 2). À partir du mégacaryocyte ces cellules ne se divisent plus. Elles subissent des endorépliques (division nucléaire sans division cellulaire). Le noyau passe ainsi de 2 N à 4 N, à 8 N puis à 16 N chromosomes. Le cytoplasme devient mature et les plaquettes se détachent de la cellule.

► Quand le demander ?

Chaque fois que l'étude cytologique est plus importante que l'étude histologique, notamment lorsqu'il est essentiel d'identifier des cellules anormales et de les dénombrer : syndromes lymphoprolifératifs, leucémie aiguë, syndromes myélodysplasiques, anémies carencielles.

La coloration de Perls

La coloration de Perls permet d'identifier la présence de fer dans les érythroblastes

et les macrophages médullaires, ce qui peut aider à trouver l'étiologie d'une anémie. Le ferrocyanure de potassium fait apparaître le fer sous forme de grains dans les érythroblastes alors appelés sidéroblastes. En fonction du nombre et de la disposition des grains, on détermine le score des sidéroblastes qui est normalement compris entre 16 et 80.

► Quand la demander ?

Quand on suspecte une anémie sidérolastique. La présence de sidéroblastes avec des grains en couronnes ou en demi-couronnes est pathologique quand leur pourcentage dépasse 15 % des érythroblastes. On parle alors d'anémie sidérolastique.

Les colorations cytochimiques

Quand il existe des cellules malignes dans la moelle, on les caractérise en utilisant des colorations cytochimiques qui mettent en évidence des enzymes cytoplasmiques spécifiques de telle ou telle lignée cellulaire.

► La coloration des myéloperoxydases est caractéristique de la lignée granuleuse. Elle apparaît dans ces cellules sous forme de grains bleu-vert.

► La coloration des estérases est caractéristique de la lignée monocyttaire. Elle apparaît dans les cellules sous forme de coloration marron plus ou moins dorée.

► Les phosphatases acides sont identifiées dans certains lymphocytes sous forme de grains rouges. La coloration est résistante à l'acide tartrique dans les tricholeucocytes. La coloration est sensible à l'acide tartrique dans les lymphocytes normaux et les histiocytes malins.

► La coloration à l'acide périodique de Schiff (PAS) colore en rouge les érythroblastes anormaux.

La ponction - biopsie osseuse ou biopsie médullaire

Elle se pratique au trocart de Jamshidi dans une crête iliaque, en général postérieure. Elle permet d'étudier l'architecture globale de la moelle osseuse (étude histologique), d'évaluer la richesse du tissu hématopoïétique, d'identifier un envahissement médullaire peu important ou irrégulier, d'identifier une éventuelle fibrose médullaire (le myélogramme est impossible).

➤ **Quand la demander ?**

Chaque fois que l'étude histologique est plus importante que l'étude cytologique : syndrome myéloprolifératif, lymphomes malins, métastases de tumeurs solides.

Chaque fois que le myélogramme ne ramène pas de matériel : aplasie médullaire, myélofibrose.

Les marqueurs leucocytaires

Il s'agit de l'étude des antigènes de membrane ou intracytoplasmiques des cellules du sang ou de la moelle (surtout lymphocytes et cellules blastiques) à l'aide d'anticorps monoclonaux spécifiques afin de déterminer leur phénotype. La technique utilisée est le plus souvent l'immunofluorescence directe ou indirecte avec lecture en cytométrie à flux. Un double marquage (2 anticorps distincts) est souvent utilisé pour mieux caractériser les cellules d'intérêt.

➤ **Quand les demander ?**

Lorsque l'on souhaite caractériser des cellules anormales, surtout dans la pathologie lymphoïde maligne, mais

aussi dans les leucémies aiguës myéloïdes, à la recherche d'informations d'intérêt diagnostique et pronostique : phénotype B ou T, degré de maturité des cellules, expression de tel ou tel antigène.

Les cultures de progéniteurs

Ces examens ont pour objectif de caractériser les cellules progénitrices de la moelle. Il ne s'agit pas d'examens de routine. En pratique, on plante dans un milieu semi-solide (agarose) un nombre déterminé de cellules médullaires. On les incube à 37 °C pendant 8 à 15 jours, en l'absence ou en présence de facteurs de croissance. On compte alors le nombre de colonies formées (chaque colonie correspond à une cellule progénitrice). Selon le facteur de croissance utilisé, on peut identifier les progéniteurs érythroblastiques (érythropoïétine), granuleux (GM-CSF) ou mégacaryocytaire (thrombopoïétine).

➤ **Quand les demander ?**

Dans les syndromes myélodysplasiques primitifs, la capacité des cellules progénitrices à former des colonies est souvent diminuée.

Dans les polyglobulies, la culture des précurseurs érythroblastiques peut aider à distinguer une polyglobulie primitive (maladie de Vaquez) dans laquelle on observe une pousse spontanée de ces progéniteurs d'une polyglobulie secondaire dans laquelle l'érythropoïétine est indispensable à leur croissance.

Le caryotype sanguin ou médullaire

Cet examen a pour but de déterminer le nombre et la structure des chromosomes

dans des cellules du sang ou de la moelle. Il ne peut s'agir que des cellules encore capables de se diviser puisque l'analyse du caryotype se fait sur des cellules bloquées en cours de mitose.

Il permet d'identifier des anomalies de nombre ou de structure des chromosomes des cellules sanguines ou médullaires, ce qui peut :

- aider au diagnostic. Par exemple, la translocation t (9; 22) ou chromosome Philadelphie est caractéristique de la leucémie myéloïde chronique;
- donner des informations pronostiques. Par exemple, la translocation t (4; 11) est de mauvais pronostic dans les leucémies aiguës lymphoïdes.

REMARQUE Les anomalies chromosomiques observées sont des anomalies acquises, caractéristiques d'un clone de cellules malades (par exemple leucémiques). Il ne faut pas confondre avec les anomalies constitutionnelles telles que la trisomie 21 qui est retrouvée dans toutes les cellules de l'organisme.

L'étude des gènes en biologie moléculaire

Encore peu répandue, l'étude des gènes en biologie moléculaire peut être réalisée à partir de cellules du sang ou de la moelle pour caractériser une hémopathie.

► Quand la demander ?

- Lorsque l'on cherche à prouver qu'une prolifération lymphoïde est clonale : on recherche un réarrangement clonal des gènes codant pour les immunoglobulines (lymphocytes B) ou pour le récepteur T pour l'antigène (lymphocyte T).
- Lorsque l'on cherche des marqueurs géniques spécifiques d'une maladie, par exemple le réarrangement *bcr-abl* caractéristique de la leucémie myéloïde chronique (équivalent, au niveau génique, de la t (9; 22) ou chromosome Philadelphie).
- Lorsque l'on surveille la maladie résiduelle après traitement : les marqueurs de clonalité comme les marqueurs géniques spécifiques peuvent être utilisés pour détecter la persistance de cellules malignes alors que la maladie est en réponse complète sur le plan clinique.

Les études isotopiques

Les études isotopiques statiques

La mesure du volume globulaire et du volume plasmatique permet de distinguer une polyglobulie vraie (volume globulaire isotopique augmenté) d'une fausse polyglobulie (volume globulaire isotopique normal, volume plasmatique diminué).

La scintigraphie au gallium est utilisée au diagnostic d'une maladie de Hodgkin pour permettre de surveiller l'évolution d'une localisation médiastinale. Si cette lésion fixe le gallium au diagnostic, la réponse complète ne pourra être affirmée que si cette masse ne fixe plus le gallium à l'issue du traitement.

Les techniques de PETscan, basées sur le métabolisme particulier du glucose dans les cellules tumorales, commence à être utilisée dans le bilan d'extension des lymphomes malins.

Les études isotopiques dynamiques

Elles permettent d'évaluer l'hématopoïèse et l'hémolyse. Il s'agit de :

- l'étude de l'incorporation du fer ⁵⁹ dans les hématies, reflet de l'érythropoïèse résiduelle;
- l'étude de la durée de vie des globules rouges marqués au chrome ⁵¹ qui permet aussi l'identification de leur site de destruction (rate, foie);
- l'étude couplée fer/chrome permet de faire la part des choses entre anémie d'origine centrale et anémie d'origine périphérique.

Elles permettent aussi l'étude de la durée de vie des plaquettes marquées au chrome ⁵¹ qui permet également l'identification de leur site de destruction (rate, foie).

P

artie III

Les médicaments

**Principaux effets indésirables,
interactions médicamenteuses
et précautions d'emploi des médicaments
couramment utilisés en hémato-cancérologie**

REMARQUE

Ces rappels essentiels doivent être logiquement complétés par les précautions à prendre face aux variations de type pharmacodynamique et/ou pharmacocinétique (ex : induction enzymatique, âge, etc.) susceptibles de se présenter.

► Les antianémiques	99
► Les agents cytotoxiques	101
► Les modifications de la réponse immunitaire : les interférons	108
► Les immunosuppresseurs	109
► Les traitements associés	112

.

Les antianémiques

Le fer

➤ Effets indésirables

- ▮ Troubles digestifs (nausées, constipation, diarrhées) et coloration des selles (et des urines pour la forme injectable) en noir.
- ▮ Noircissement des dents lors d'un contact buccal prolongé avec les formes liquides.

➤ Interactions médicamenteuses

L'administration simultanée de sels de fer par voie injectable et par voie orale est déconseillée : risque de lipothymie, voire de choc.

Il est recommandé de prendre les sels de fer à distance (2 heures au moins) des autres médicaments, notamment avec :

- ➔ les cyclines, la thyroxine, les diphosphonates (diminution de leur résorption digestive); les fluoroquinolones (diminution de leur biodisponibilité); les sels de calcium, les topiques gastro-intestinaux (diminution de la résorption digestive des sels de fer); la pénicillamine (diminution de sa concentration plasmatique); l'acide acétohydroxamique (chélation du fer);
- ➔ l'érythropoïétine : risque d'érythropoïèse intense.

➤ Précautions d'emploi

Une consommation importante de thé inhibe la résorption du fer.

Les folates

➤ Interactions médicamenteuses

Avec les anticonvulsivants : diminution du taux plasmatique.

Les folinates

➤ Interactions médicamenteuses

Des précautions d'emploi sont nécessaires lors de l'association avec des médicaments comme le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone : diminution des taux plasmatiques des anticonvulsivants.

Les folinates potentialisent les effets cytostatiques et indésirables du fluorouracil (= DCI).

➤ Précautions d'emploi

La survenue de vomissements doit impérativement faire reprendre une administration parentérale d'acide folinique.

Le maintien d'une diurèse alcaline suffisante doit toujours être assuré.

REMARQUE

L'acide folinique étant un agoniste du méthotrexate, il ne doit pas être prescrit en même temps, sauf protocole particulier.

Hidden page

Hidden page

➤ Interactions médicamenteuses

- ▮ Ne pas effectuer de mélanges avec d'autres médicaments dans une même seringue ou un même flacon.
- ▮ Ciclosporine, tacrolimus : majoration de l'immunodépression.
- ▮ Vaccins vivants atténués : risque de maladie généralisée.

➤ Précautions d'emploi

Les observations sus-citées doivent être respectées.

En cas de lyse tumorale importante (risque de néphrotoxicité), l'hyperuricémie et la précipitation sont systématiquement prévenues par l'administration de boissons abondantes et l'alcalinisation des urines. L'administration est contre-indiquée chez la femme enceinte; l'allaitement est contre-indiqué.

➤ Interactions médicamenteuses

- ▮ Ciclosporine : majoration de l'immunodépression (association parfois utile en cas de résistance tumorale).
- ▮ Vaccins vivants atténués : risque de maladie généralisée.

➤ Précautions d'emploi

- ▮ Surveillance hématologique stricte (NFS) avant chaque cure.
- ▮ Prévenir systématiquement l'hyperuricémie et la précipitation uratique (boissons abondantes, alcalinisation des urines) en cas de lyse tumorale importante (risque de néphrotoxicité).
- ▮ Surveillance rénale.

Autres alkylants (cyclophosphamide, ifosfamide, pipobroman)

➤ Effets indésirables

- ▮ Toxicité hématologique importante : leucopénie, thrombopénie.
- ▮ Toxicité digestive : nausées, vomissements, diarrhée, ulcérations des muqueuses (stomatites).
- ▮ Toxicité cutanée : rashes maculopapuleux, prurit, alopecie réversible et transitoire.
- ▮ Toxicité génitale : aménorrhée, azoospermie.
- ▮ Toxicité cardiaque : rare cardiomyopathie aiguë (forte dose).
- ▮ Risque de cystite (forte dose ou traitement prolongé).
- ▮ L'utilisation prolongée augmente le risque carcinogène.
- ▮ Hyperuricémie.

➤ Interactions médicamenteuses

- ▮ Ciclosporine : majoration de l'immunodépression (association parfois utile en cas de résistance tumorale).
- ▮ Vaccins vivants atténués : risque de maladie généralisée.

➤ Précautions d'emploi

- ▮ Surveillance hématologique stricte (NFS) avant chaque cure.

Les agents interagissant avec l'ADN : alkylants, donneurs de méthyl, agents scindants

Alkylants

Moutardes à l'azote (chlorambucil, chlorméthine, melphalan, etc.)

➤ Effets indésirables

- ▮ Toxicité hématologique importante : leucopénie, thrombopénie.
- ▮ Toxicité digestive : nausées, vomissements, diarrhée, ulcérations des muqueuses (stomatites).
- ▮ Toxicité cutanée : rashes maculopapuleux, prurit, alopecie réversible et transitoire.
- ▮ Toxicité génitale : aménorrhée, azoospermie.
- ▮ L'utilisation prolongée augmente le risque carcinogène.
- ▮ Hyperuricémie.

- ▶ Prévenir systématiquement l'hyperuricémie et la précipitation uratique (boissons abondantes, alcalinisation des urines) en cas de lyse tumorale importante (risque de néphrotoxicité).
- ▶ Surveillance rénale stricte.

Donneurs de méthyl (carmustine, lomustine, procarbazine, etc.)

➤ **Effets indésirables**

- ▶ Toxicité hématologique : leucopénie, thrombopénie.
- ▶ Toxicité digestive : nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, constipation, ulcérations des muqueuses (stomatites).
- ▶ Toxicité génitale : aménorrhée, azoospermie.

➤ **Interactions médicamenteuses**

- ▶ Ciclosporine : majoration de l'immunodépression (association parfois utile en cas de résistance tumorale).
- ▶ Vaccins vivants atténués : risque de maladie généralisée.
- ▶ Toxicité cutanée (prurit, alopecie) et toxicité hépatique avec les nitroso-urées.

➤ **Précautions d'emploi**

- ▶ Surveillance hématologique stricte (NFS) avant chaque cure.
- ▶ Évaluation de la fertilité (avec recueil de sperme).
- ▶ Surveillance hépatique avec les nitroso-urées.

Les agents scindants (bléomycine)

➤ **Effets indésirables**

- ▶ Toxicité cutanée : stomatites, alopecie réversible.
- ▶ Toxicité pulmonaire : fibroses irréversibles (rechercher une dyspnée).
- ▶ Toxicité génitale : aménorrhée, azoospermie.
- ▶ Divers : réaction hyperthermique (voie IV).

➤ **Interactions médicamenteuses**

- ▶ Ciclosporine : majoration de l'immunodépression.
- ▶ Vaccins vivants atténués : risque de maladie généralisée.

➤ **Précautions d'emploi**

- ▶ Surveillance stricte de la fonction pulmonaire.
- ▶ Contre-indication chez la femme enceinte et pendant l'allaitement.

Les antimétabolites : antifoliques, antipuriques, antipyrimidiques

Les antifoliques

Méthotrexate

➤ **Effets indésirables**

- ▶ Toxicité hématologique : thrombopénie, leuconéutropénie.
- ▶ Toxicité rénale : insuffisance rénale irréversible.
- ▶ Toxicité hépatique : augmentation des transaminases, fibrose.
- ▶ Toxicité neuropsychique : troubles de l'humeur, confusions, ataxie, coma (fortes doses).
- ▶ Toxicité pulmonaire : pneumopathies, pneumothorax.
- ▶ Toxicité génitale : aménorrhée, azoospermie, perte de la libido, impuissance.
- ▶ Toxicité dermatologique : érythème, alopecie, rash cutané.
- ▶ Divers : hyperthermie.

➤ **Interactions médicamenteuses**

- ▶ Ciclosporine : majoration de l'immunodépression.
- ▶ AINS (pyrazolés et salicylés sont contre-indiqués), probénécide, triméthoprime-sulfaméthoxazole, antibactériens, sulfamides, phénytoïne, phénobarbital : toxicité hématologique augmentée.

► Vaccins vivants atténués : risque de maladie généralisée.

► Précautions d'emploi

Surveillance hématologique stricte (NFS), surveillance rénale et/ou hépatique avant chaque administration. Association contre-indiquée chez la femme enceinte et pendant l'allaitement.

► Raltitrexed

► Effets indésirables

- Toxicité digestive : nausées, vomissements, diarrhées, anorexie, ulcération de la muqueuse buccale.
- Toxicité hématologique : leucopénie, thrombopénie, anémie.
- Toxicité biologique : augmentation réversible des transaminases et des phosphatases alcalines.
- Toxicité cutanée : éruption, parfois prurit associé.
- Toxicité neuro-musculaire : arthralgie, crampes.
- Divers : amaigrissement, déshydratation, fièvre, syndrome pseudo-grippal, alopecie, conjonctivite.

► Interactions médicamenteuses

- Associations contre-indiquées : toute préparation contenant de l'acide folique ou de l'acide folinique (risque d'interférence).
- L'utilisation de raltitrexed en association avec d'autres cytotoxiques est peu documentée; il faut se souvenir néanmoins de sa forte liaison (93 %) aux protéines plasmatiques.

► Précautions d'emploi

- Surveillance des signes de toxicité gastro-intestinale (diarrhée, mucite) chez le sujet âgé.
- Éviter toute conception (homme et femme) pendant le traitement et au moins 6 mois après.
- Allaitement contre-indiqué pendant le traitement.

Les antipuriques

► Cladribine, fludarabine, mercaptopurine, pentostatine

► Effets indésirables

fréquemment rencontrés

notamment avec la pentostatine

- Toxicité hématologique : neutropénie, thrombopénie, anémie sévère, etc.
- Toxicité digestive : nausées, vomissements, douleurs abdominales, constipation ou diarrhée, anorexie, etc.
- Toxicité cutanée : prurit, érythème, éruption; herpès, zona, cancer cutané, etc.
- Toxicité cardio-vasculaire : œdème, tachycardie, souffle cardiaque, purpura, etc.
- Toxicité pulmonaire : toux, dyspnée, etc.
- Toxicité neurologique : étourdissement, insomnie, anxiété, etc.
- Toxicité rénale.
- Divers : syndrome de lyse tumorale, fatigue générale, fièvre, myalgie, malaise, douleur thoracique, troubles oculaires, etc.

► Interactions médicamenteuses

- Ciclosporine : majoration de l'immunosuppression.
- Vaccins vivants atténués : risque de maladie généralisée.

► Précautions d'emploi

- Surveillance hématologique stricte (NFS) avant chaque cure.
- Selon les produits utilisés : surveillance hépatique, rénale, neurologique, etc.

Les antipyrimidiques

► Cytarabine, fluorouracil, gemcitabine

► Effets indésirables

fréquemment rencontrés

- Toxicité hématologique : anémie, leucopénie, thrombopénie, etc.
- Toxicité neurologique : dysarthrie, nystagmus, ataxie, etc.

- ▶ Toxicité oculaire : conjonctivites hémorragiques, atteintes réversibles de la cornée, etc.
- ▶ Toxicité digestive : nausées, vomissements, etc.
- ▶ Toxicité cutanée : rash, photosensibilisation (fluorouracil), etc.
- ▶ Toxicité cardio-vasculaire (fluorouracil) : douleurs précordiales, modification de l'ECG.
- ▶ Divers : allergie, œdème pulmonaire (cytarabine); céphalées, myalgies, asthénie, anorexie, etc.

▶ Interactions médicamenteuses

- ▶ Ciclosporine : majoration de l'immunosuppression.
- ▶ Vaccins vivants atténués : risque de maladie généralisée.

▶ Précautions d'emploi

- ▶ Surveillance hématologique stricte (NFS) avant chaque cure.
- ▶ Selon les produits utilisés : surveillance hépatique, rénale, neurologique, etc.

Les inhibiteurs des topoisomérases

Les inhibiteurs des topoisomérases I (Irinotécan, topotécan)

▶ Effets indésirables fréquemment rencontrés

- ▶ Toxicité digestive : diarrhée parfois sévère (irinotécan), nausées, vomissements, constipation, stomatite.
- ▶ Toxicité hématologique : neutropénie, thrombopénie, anémie.
- ▶ Divers : asthénie, anorexie, crampes abdominales, etc.

▶ Interactions médicamenteuses

- ▶ Ciclosporine : majoration de l'immunosuppression.
- ▶ Vaccins vivants atténués : risque de maladie généralisée.

▶ Précautions d'emploi

- ▶ Surveillance hématologique et hépatique stricte avant chaque cure.
- ▶ Contre-indication chez la femme enceinte et au cours de l'allaitement.



Les inhibiteurs des topoisomérases II (anthracyclines, autres intercalants, épipodophyllotoxines)

▶ Effets indésirables

- ▶ Communs à tous les produits :
 - toxicité hématologique dose-dépendante : neutropénie, thrombopénie;
 - toxicité digestive : diarrhée, nausées, vomissements, stomatite, mucite (sévere à forte dose);
 - alopecie réversible à l'arrêt du traitement.
- ▶ Communs aux anthracyclines et autres intercalants :
 - toxicité cardiaque : troubles du rythme cardiaque, insuffisance cardiaque aiguë ou tardive, modification de l'ECG;
 - toxicité génitale : aménorrhée, azoospermie;
 - toxicité biologique : hypokaliémie, hyponatrémie, hyperuricémie, élévation des enzymes hépatiques et de la bilirubine.
- ▶ Spécifiques aux anthracyclines : coloration rougeâtre des urines.
- ▶ Spécifiques aux épipodophyllotoxines : hypotension artérielle (administration IV), rare réaction anaphylactique.

▶ Interactions médicamenteuses

- ▶ Ciclosporine : majoration de l'immunosuppression.
- ▶ Vaccins vivants atténués : risque de maladie généralisée.

▶ Précautions d'emploi

- ▶ Surveillance hématologique stricte avant chaque cure.

► Contre-indication chez la femme enceinte et au cours de l'allaitement.

Les agents du fuseau

Inhibiteurs du fuseau (vincristine, vinblastine, vindésine, inorelbine)

► Effets indésirables

- Communs à tous les produits :
 - toxicité neurologique : paresthésies, névrites périphériques, crises convulsives, etc. ;
 - toxicité digestive : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, etc. ;
 - toxicité pulmonaire : dyspnée aiguë, bronchospasme, etc. ;
 - toxicité génitale : aménorrhée, azoospermie ;
 - alopecie modérée et réversible, perte de poids.
- Spécifiques à la vincristine : toxicité rénale (dysurie, polyurie), toxicité oculaire (atrophie optique, cécité), toxicité biologique (sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, hyponatrémie, hyperuricémie), atteinte des nerfs crâniens.
- Spécifiques à la vinblastine : toxicité hématologique (leucopénie, thrombopénie), toxicité cutanée : dermatite vésiculaire.

► Interactions médicamenteuses

- Ciclosporine : majoration de l'immunosuppression.
- Vaccins vivants atténués : risque de maladie généralisée.

► Précautions d'emploi

- Surveillance hématologique stricte avant chaque cure.
- Contre-indication chez la femme enceinte et au cours de l'allaitement.

Les stabilisants du fuseau (taxoïdes)

► Effets indésirables

- Toxicité hématologique (dose-dépendante) : neutropénie, thrombopénie, anémie.
- Toxicité digestive : anorexie, nausées, vomissements, ulcérations des muqueuses, stomatite, diarrhées, constipation, etc.
- Toxicité cardio-vasculaire : troubles de la conduction cardiaque, hypo- ou hypertension, insuffisance cardiaque.
- Toxicité neurologique : paresthésies, dysesthésies, etc.
- Toxicité cutanée : éruption avec prurit, hyperpigmentation, etc.
- Toxicité biologique : élévation transitoire des transaminases, de la bilirubine, des phosphatases alcalines.
- Toxicité pulmonaire : détresse respiratoire, complications pulmonaires, etc.
- Divers : réactions d'hypersensibilité, rétention hydrique (œdème périphérique, pleurésie, péricardite, ascite, etc.), myalgie, arthralgie.

► Interactions médicamenteuses

- Cisplatine : addition des effets myélotoxiques.
- Kétoconazole : risque de surdosage du taxoïde.

► Précautions d'emploi

- Surveillance hématologique stricte et bilan hépatique avant chaque cure.
- Administration contre-indiquée chez la femme enceinte et pendant l'allaitement.

Les autres cytotoxiques

► Effets indésirables

- Asparaginase :
 - toxicité digestive : nausées, vomissements, diarrhées, ulcérations muqueuses, anorexie ;

Hidden page

Hidden page

Les immunosuppresseurs

La ciclosporine

➤ Effets indésirables

- ▮ Insuffisance rénale aiguë réversible, dose-dépendante; néphrotoxicité chronique avec fibrose interstitielle.
- ▮ Troubles neuropsychiques : tremblements, paresthésies, sensations de brûlures, crampes musculaires, convulsions.
- ▮ Troubles digestifs : anorexie, nausées, vomissements, diarrhées.
- ▮ Divers : hypertension artérielle, algies polyarticulaires, œdème du visage et signes de rétention hydrosodée, hypertrophie gingivale, hyperkaliémie, hyperuricémie, hyperlipidémie, élévation des enzymes hépatiques.

➤ Interactions médicamenteuses

- ▮ AINS : augmentation des effets néphrotoxiques.
- ▮ Aminosides, amphotéricine : augmentation de la créatininémie.
- ▮ Macrolides : kétoconazole, fluconazole, itraconazole, méthylprednisolone : augmentation des taux circulants de la ciclosporine et de la créatininémie.
- ▮ Antagonistes calciques, cimétidine : augmentation des taux circulants de la ciclosporine.
- ▮ Triméthoprime (surtout en administration IV), octréotide, lanréotide, inducteurs enzymatiques : sous-dosage en ciclosporine.
- ▮ Diurétiques thiazidiques : augmentation de la créatininémie.
- ▮ Méthotrexate : augmentation de sa toxicité, de la créatininémie et de la toxicité de la ciclosporine.

▮ Amiodarone : augmentation des taux circulants de la ciclosporine et de la néphrotoxicité.

▮ Colchicine : augmentation des effets indésirables neuro-musculaires de la colchicine.

▮ Inhibiteurs de l'HMG Co-A-réductase : augmentation du risque de rhabdomyolyse.

▮ Nifédipine : augmentation du risque de gingivopathies.

▮ Melphalan : potentialisation des effets néphrotoxiques.

▮ Cytostatiques, globulines antilymphocytaires : immunodépression majorée avec risque de lymphoprolifération.

▮ Prednisolone et autres corticoïdes : augmentation des effets indésirables des corticoïdes.

▮ Contraceptifs oraux : possible augmentation de la ciclosporinémie, de la créatininémie et des transaminases.

▮ Vaccins vivants atténués : risque de maladie généralisée, parfois mortelle.

➤ Précautions d'emploi

- ▮ Surveillance attentive des paramètres biologiques.
- ▮ Administration déconseillée chez la femme enceinte et pendant l'allaitement.

L'azathioprine

➤ Effets indésirables

- ▮ Toxicité hématologique dose-dépendante : leucopénie, thrombopénie, anémie, macrocytose, mégalo blastose, hypoplasie médullaire.

► Toxicité digestive (rare) : nausées, vomissements.

► Réactions d'hypersensibilité imposant l'arrêt du traitement : fièvre, éruption cutanée, vertiges, arthralgies, vomissements, frissons, myalgies, hépatite, pancréatite, hypotension, troubles du rythme, pneumopathies.

► Alopécie, le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement.

► Interactions médicamenteuses

► Allopurinol : risque d'insuffisance médullaire réversible mais parfois grave.

► Ciclosporine : immunodépression excessive avec risque de pseudolymphome.

► Vaccins vivants atténués : risque de maladie généralisée, parfois mortelle.

► Précautions d'emploi

► Surveillance hématologique régulière.

► Administration déconseillée chez la femme enceinte.

Les anticorps polyclonaux

► Effets indésirables

► Maladie sérique (après 8 à 15 jours de traitement) : fièvre, urticaire, érythème, arthrites, adénopathies, œdème.

► Choc anaphylactique exceptionnel ; autres réactions allergiques : frissons, fièvre, hypotension, détresse respiratoire, urticaire, purpura.

► Lymphopénie, thrombopénie.

► Interactions médicamenteuses

► Ciclosporine, tacrolimus : immunodépression excessive avec risque de pseudolymphome.

► Vaccins vivants atténués : risque de maladie généralisée, parfois mortelle.

► Précautions d'emploi

Surveillance médicale constante ; surveillance de la NFS et de la fonction rénale.

Les anticorps monoclonaux (muromonab-CD3 ; rituximab)

Muromonab-CD3

► Effets indésirables

► Syndrome de libération de cytokines (débutant 30 à 60 minutes après l'injection), le plus souvent léger, transitoire de type grippal (fièvre élevée, frissons, céphalées, tremblements, nausées, douleur abdominale, musculaire et articulaire généralisée, faiblesse généralisée) ou sous la forme de réactions cutanées (éruption, prurit, etc.) ; plus rarement, ce syndrome peut être sévère, potentiellement létal, ressemblant à un choc (détresse respiratoire, collapsus cardio-vasculaire, arrêt cardiaque, etc.).

► Réactions d'hypersensibilité : éruption cutanée, prurit, urticaire, maladie sérique, arthrite, néphrite, éosinophilie, etc. ; réactions anaphylactiques ou chocs sévères parfois mortels.

► Infections : exacerbation d'infections présentes avant la transplantation, infections transmises par l'organe du donneur, infections postopératoires (au cours du premier mois) ; infections virales (*Herpes simplex*, cytomégalovirus, virus d'Epstein-Barr), infections fongiques, etc. (un à six mois après la transplantation) ; réactivation (un à quatre mois après la transplantation) de l'EBV et du CMV.

► Néoplasies : lymphadénopathie, hyperplasie bénigne polyclonale des lymphocytes B, lymphomes apparaissant dans les quatre premiers mois, avec une progression souvent rapide, parfois

de manière fulminante; carcinomes cutanés (basocellulaire, spinocellulaire, sarcome de Kaposi, mélanome, kérato-acanthome); plus rarement : myélome multiple, leucémie, etc.

▮ Troubles neuropsychiques : encéphalopathie, hallucinations, myoclonies, tremblements, convulsions (parfois péjoratives), méningite aseptique, etc.

▮ Troubles sensoriels : troubles visuels, diplopie, conjonctivite, otite, vertiges, bourdonnements d'oreille, œdème papillaire.

▮ Troubles hépto-biliaires : hépto-ou splénomégalie, hépatite, augmentation transitoire des transaminases.

▮ Troubles uro-néphrologiques : anurie, oligurie, insuffisance rénale fonctionnelle.

▮ Troubles cardio-vasculaires et broncho-pulmonaires : bradycardie, thrombose artérielle, hyperventilation, pneumopathies.

▮ Autres troubles : digestifs (infarctus intestinal, hémorragie gastro-intestinale, anorexie), cutanés (syndrome de Stevens-Johnson, érythème, hyper-sudation), hématologiques (anémie aplasique, anémie hémolytique microangiopathique, pancytopenie, neutropénie, lymphopénie, leucocytose, troubles de la coagulation y compris CIVD), asthénie.

➤ **Précautions d'emploi**

▮ Surveillance rénale, hépatique et hématologique stricte avant et pendant le traitement.

▮ Surveillance attentive de l'apparition des effets indésirables;

▮ Administration contre-indiquée chez la femme enceinte et au cours de l'allaitement.

Rituximab

➤ **Effets indésirables**

▮ Liés à la perfusion : fièvre, frissons et/ou tremblements (surtout après la

première perfusion); nausées, rash ou urticaire, fatigue, céphalées, prurit, bronchospasme/dyspnée, sensation de gonflement de la langue ou de la gorge (œdème de Quincke), irritation de la gorge, rhinite, vomissements, hypotension transitoire, exacerbation des pathologies cardiaques préexistantes (angor, insuffisance cardiaque).

▮ Hématologiques : manifestations discrètes et réversibles (neutropénie, thrombocytopénie, anémie).

▮ Autres effets : généraux (asthénie; douleurs abdominales, dorsales et thoraciques; malaise, gonflement abdominal), cardio-vasculaires (hypertension, bradycardie, tachycardie, arythmie, hypotension orthostatique), digestifs (diarrhée, dyspepsie, anorexie), hématopoïétiques (adénopathie, troubles de l'hémostase), métaboliques et nutritionnels (hyperglycémie, œdèmes périphériques, élévation de la LDH, hypocalcémie); musculo-squelettiques (arthralgie, myalgie, douleurs, hypertonie), nerveux (étourdissements, anxiété, paresthésie, hypoesthésie, agitation, insomnie, nervosité), respiratoires (majoration de la toux, sinusite, bronchite, asthme, pneumopathies), dermatologiques (herpès, zona, sueurs), atteinte des organes des sens (troubles de la sécrétion lacrymale, conjonctivite, modification du goût).

➤ **Interactions médicamenteuses**

L'utilisation d'autres anticorps monoclonaux peut entraîner des réactions d'allergie, ou d'hypersensibilité.

➤ **Précautions d'emploi**

▮ Surveillance attentive de l'apparition des effets indésirables.

▮ Surveillance périodique de l'hémo-gramme pendant le traitement.

Les traitements associés

Le traitement et la prévention des nausées et vomissements font appel aux neuroleptiques, aux corticoïdes et aux **antagonistes des récepteurs de la sérotonine** (seuls ces derniers seront envisagés dans ce chapitre). La prévention des accidents toxiques provoqués par le méthotrexate et d'autres agents antifoliques anticancéreux dans le traitement des leucémies et des tumeurs malignes fait appel aux **folinates** (cf. p. 99). La réduction de la durée des neutropénies sévères et de leurs complications lors de l'emploi de chimiothérapies cytotoxiques ou chez les patients recevant une thérapie myéloblastive suivie de greffe de moelle fait appel aux **facteurs de croissance leucocytaires**.

Dans le cas des aplasies médullaires de gravité moyenne, les traitements sont symptomatiques et les **androgènes** à doses élevées sont parfois efficaces.

L'**acide pamidronique** permet la correction de l'hypercalcémie maligne dans le myélome (stade III avec au moins une lésion osseuse).

Les antagonistes des récepteurs à la sérotonine

Dolasétron

➤ Effets indésirables

- ▮ Céphalées, sensations vertigineuses.
- ▮ Élévation transitoire des transaminases.
- ▮ Hypotension, modifications légères de l'ECG.

➤ Précautions d'emploi

Sensations vertigineuses : avertir les conducteurs et utilisateurs de machine.

Granisétron

➤ Effets indésirables

- ▮ Toxicité digestive : constipation.
- ▮ Toxicité cutanée : réactions allergiques.
- ▮ Toxicité neurologique : céphalées, somnolence (rare).
- ▮ Toxicité biologique : rare augmentation (réversible) des transaminases.

➤ Précautions d'emploi

- ▮ Diminution de la motricité colique (risque d'occlusion aiguë).
- ▮ Administration déconseillée chez la femme enceinte et au cours de l'allaitement.

➤ Interactions médicamenteuses

Augmentation de la clairance plasmatique (voie IV) lors d'une association au phénobarbital (induction enzymatique).

Ondansétron

➤ Effets indésirables

- ▮ Toxicité neurologique : rares convulsions, céphalées.
- ▮ Toxicité digestive : constipation, risque de syndrome occlusif chez certains patients présentant des facteurs de risque associés.
- ▮ Toxicité oculaire : troubles visuels transitoires au cours des injections IV rapides.
- ▮ Toxicité endocrinienne : flush, bouffées de chaleur.
- ▮ Toxicité cardio-vasculaire : troubles du rythme cardiaque, bradycardie, hypotension, douleur thoracique.
- ▮ Toxicité biologique : augmentation rare et transitoire des transaminases.

► Réaction allergique immédiate, parfois sévère.

► Précautions d'emploi

- Diminution de la motricité colique (risque d'occlusion aiguë).
- Administration déconseillée chez la femme enceinte et au cours de l'allaitement.

Tropisétron

► Effets indésirables

- Toxicité digestive : météorisme, diarrhées, constipation.
- Toxicité neuropsychique : asthénie, céphalées, hallucinations (à fortes doses).
- Rare réaction d'hypersensibilité parfois sévère : flush, choc anaphylactique, douleur thoracique, dyspnée, bronchospasme, hypotension, urticaire.

► Précautions d'emploi

- Diminution de la motricité colique (risque d'occlusion aiguë).
- Administration déconseillée chez la femme enceinte et au cours de l'allaitement.

Les facteurs de croissance leucocytaires

► Effets indésirables

- Effets liés au facteur de croissance : réactions allergiques variées, douleurs osseuses, thrombopénie, réactions cutanées au site d'injection.
- Effets dont l'imputabilité semble partagée avec ceux de la chimiothérapie : stomatite, nausées, diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, anorexie, alopecie, rash cutané, céphalées, épisode septique.

► Précautions d'emploi

- Surveillance régulière de la numération leucocytaire.
- Surveillance régulière des plaquettes et de l'hématocrite (risque majoré de thrombopénie et d'anémie).
- Surveillance de la densité osseuse chez les patients ostéoporotiques.
- Administration déconseillée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère.
- Administration déconseillée chez la femme enceinte et au cours de l'allaitement.

Les androgènes

► Effets indésirables

- Effets androgéniques réversibles à l'arrêt du traitement : acné, séborrhée, troubles de la libido.
- Effets androgéniques irréversibles chez la femme et l'enfant : masculinisation avec hirsutisme, raucité de la voix, alopecie.
- Effets antioestrogéniques : irrégularités menstruelles, aménorrhée, dysovulation.
- Effets métaboliques : diminution de la tolérance aux glucides, possibilité d'augmentation du cholestérol et des triglycérides, risque d'hépatite cholestatique, perturbation des épreuves fonctionnelles thyroïdiennes.
- Risque d'œdème et d'insuffisance cardiaque chez le sujet présentant une affection cardiaque, rénale ou hépatique.
- Hypercalcémie chez le sujet alité.

► Interactions médicamenteuses

L'effet des anticoagulants oraux peut être majoré.

► Précautions d'emploi

- Surveillance prostatique et mammaire chez l'homme.
- Surveiller le cholestérol et la glycémie chez tous les patients.

► Administration contre-indiquée chez la femme enceinte et pendant l'allaitement.

Les chimio-protecteurs

Mesna

► Effets indésirables

- Toxicité cutanée : rash, urticaire, démangeaisons et/ou œdème localisé.
- Risque d'encéphalopathie réversible à l'arrêt du traitement.

Amifostine

► Effets indésirables

- Toxicité cardio-vasculaire : hypotension.
- Toxicité digestive : nausées, vomissements.
- Toxicité endocrinienne : bouffées vasomotrices, frissons, sensation de froid.
- Toxicité neurologique : somnolence, étourdissements.
- Divers : éruption légère, toux, hoquet, éternuements.

► Interactions médicamenteuses

Le risque d'hypotension avec les anti-hypertenseurs n'est pas négligeable.

► Précautions d'emploi

Son administration est contre-indiquée chez la femme enceinte et pendant l'allaitement.

L'acide pamidronique

► Effets indésirables

- Digestifs : nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, diarrhée, constipation, dyspepsie, gastrite.
- Hématologiques : lymphocytopénie; anémie, leucopénie et thrombopénie sont plus rares.
- Cardio-vasculaires : variations tensionnelles, IVG, IC.
- Neuropsychiques : céphalées, paresthésie, tétanie, agitation, confusion, convulsions, troubles du sommeil, hallucinations.
- Généraux : fièvre transitoire, syndrome pseudo-grippal, douleurs osseuses transitoires, myalgies, arthralgies.
- Plus rarement : éruption, prurit, hématurie, perturbation des constantes biologiques.

► Précautions d'emploi

- Surveillance cardio-vasculaire et rénale.
- Administration contre-indiquée chez la femme enceinte et au cours de l'allaitement.

P

artie IV

Annexe

▸ Références médicales opposables (RMO)	117
▸ Valeurs biologiques usuelles humaines	118

•

Références médicales opposables (RMO)

Carence martiale

► Il n'y a pas lieu, pour dépister une carence martiale, de prescrire simultanément un dosage de fer sérique et la ferritinémie *.

► Il n'y a pas lieu de prescrire un dosage de fer sérique en présence d'une ferritinémie basse.

► Il n'y a pas lieu, en cas d'anémie hypochrome microcytaire par carence martiale, de demander :

→ une numération des réticulocytes ;

→ un médullogramme.

► Il n'y a pas lieu de demander en première intention, devant une anémie microcytaire **, une électrophorèse de l'hémoglobine à la recherche d'une β -thalassémie hétérozygote sans s'être assuré de l'absence de carence martiale.

► Il n'y a pas lieu de prescrire la voie parentérale pour traiter une carence martiale, en raison du risque d'effets indésirables, sauf dans le cas où la voie orale est impossible ou inadaptée (malabsorption sévère, hémodialyse).

► Il n'y a pas lieu de prescrire, par voie orale, une forme galénique de fer destinée à la voie parentérale.

* Le dosage de la ferritine est le test le plus sensible et le plus spécifique sauf s'il existe un syndrome inflammatoire où une ferritinémie normale n'exclut pas une carence martiale.

** L'anémie microcytaire est définie par :

→ un abaissement de l'hémoglobine (< 130 g/L chez l'homme, < 120 g/L chez la femme non enceinte, < 110 g/L chez la femme enceinte; chez l'enfant : < 135 g/L à la naissance, < 110 g/L jusqu'à 6 ans, < 120 g/L entre 6 et 14 ans);

→ une diminution de volume globulaire moyen (VGM) ($< 70 \mu\text{m}^3$ avant 2 ans, $< 73 \mu\text{m}^3$ entre 2 et 6 ans, $< 80 \mu\text{m}^3$ entre 6 et 14 ans et chez l'adulte).

Valeurs biologiques usuelles humaines

UNITÉS DU SYSTÈME INTERNATIONAL (SI) ET CORRESPONDANCES

Abréviations des milieux dans lesquels les constituants ont été dosés

Se	Sérum
Pl	Plasma
Erc	Érythrocytes
LCR	Liquide céphalorachidien
dU	Urines de 24 heures
U	Urines
Su	Sueur
Sg	Sang
SgA	Sang artériel
SgV	Sang veineux

Symboles des multiples et sous-multiples utilisés dans la liste des valeurs usuelles

G	giga = 10^9
T	téra = 10^{12}
m	milli = 10^{-3}
μ	micro = 10^{-6}
n	nano = 10^{-9}
p	pico = 10^{-12}
f	femto = 10^{-15}

Abréviations placées entre parenthèses

(H)	Homme
(F)	Femme
(NN)	Nouveau-né
(8h)	Prélèvement réalisé à 8 heures

VALEURS USUELLES RENCONTRÉES CHEZ L'ADULTE (SAUF EXCEPTIONS MENTIONNÉES)

Biochimie

Constituants azotés non protéiques

(H)	Se ou Pl Créatinine	60-115 $\mu\text{mol/L}$	7-13 mg/L
(F)	Se ou Pl Créatinine	45-105 $\mu\text{mol/L}$	5-12 mg/L
(H)	Se ou Pl Urate	180-420 $\mu\text{mol/L}$	30-70 mg/L
(F)	Se ou Pl Urate	150-360 $\mu\text{mol/L}$	25-60 mg/L
	Se ou Pl Urée	2,5-7,5 mmol/L	0,15-0,45 g/L
(H)	dU Créatinine	10-18 mmol	1100-2000 mg
(F)	dU Créatinine	9-12 mmol	1000-1350 mg
	dU Urate	2,4-4,8 mmol	400-800 mg
	dU Urée	300-500 mmol	18-30 g

Clairance rénale de la créatinine relative à la surface corporelle de référence (1,73 m ²)	1,35-2,30 mL/s	80-140 mL/min
--	----------------	---------------

Électrolytes – Éléments minéraux

	Pl Sodium	135-145 mmol/L	135-145 mEq/L
	Pl Potassium	3,5-4,5 mmol/L	3,5-4,5 mEq/L
	Pl Chlorure	95-105 mmol/L	95-105 mEq/L
	Pl CO ₂ total	22-28 mmol/L	22-28 mEq/L
	Pl Osmolalité	295-310 mmol/kg d'eau	295-310 mOsm/kg d'eau
	Pl Ammonium	25-40 $\mu\text{mol/L}$	0,45-0,70 mg/L
	Se ou Pl Calcium	2,25-2,62 mmol/L	90-105 mg/L
(H)	Se ou Pl Fer	10-30 $\mu\text{mol/L}$	0,55-1,65 mg/L
(F)	Se ou Pl Fer	9-29 $\mu\text{mol/L}$	0,50-1,60 mg/L
	Se ou Pl Capacité totale de fixation en fer de la transferrine	50-70 $\mu\text{mol/L}$	2,80-3,90 mg/L
	Se ou Pl saturation de la transferrine	0,20-0,40	20-40 %
	Se ou Pl Magnésium	0,75-1,00 mmol/L	18-24 mg/L
	Se ou Pl Phosphate (inorganique)	0,95-1,25 mmol/L (exprimé en P)	30-40 mg/L
	Erc Magnésium	2,14-2,65 mmol/L	52-65 mg/L
	LCR Chlorure	120-130 mmol/L	120-130 mEq/L
	dU Calcium	2,50-6,00 mmol	100-240 mg
	dU Phosphate (inorganique)	16-32 mmol	500-1 000 mg (exprimé en P)
	Su Chlorure	< 60 mmol/L	≤ 60 mEq/L

Équilibre acido-basique

SgA pH (à 37 °C)	7,35-7,45	
SgA PCO ₂	4,7-6 kPa	35-45 mmHg
SgA PO ₂	10,6-13,3 kPa	80-100 mmHg

SgA Oxyhémoglobine/		
Hémoglobine totale (SaO ₂)	0,94-1,00	94-100 %
SgA Bicarbonate	22-26 mmol/L	
SgA CO ₂ total	26-30 mmol/L	

Enzymes

Les valeurs usuelles des activités enzymatiques sont très variables selon les techniques et notamment la température de détermination. Les valeurs retenues ici correspondent aux résultats obtenus avec les méthodes recommandées par la S.F.B.C. à la température de 30 °C.

Se Alanine aminotransférase (ALAT, TGP) 30 °C SFBC	4-40 UI/L
Se Aspartate aminotransférase (ASAT, TGO) 30 °C SFBC	4-40 UI/L
Se Créatine kinase (CK) 30 °C SFBC	30-200 UI/L
Se Gamma glutamyltransférase (GGT) 30 °C SFBC	8-35 UI/L
Se Lactate déshydrogénase (LDH) 30 °C SFBC	100-350 UI/L
Se Phosphatase alcaline (PAL) 30 °C SFBC	30-100 UI/L

Glucose et métabolites dérivés

Pl Glucose	3,90-5,30 mmol/L	0,70-0,95 g/L
SgV Lactate	0,5-2,0 mmol/L	45-180 mg/L
LCR Glucose	2,50-3,50 mmol/L	0,45-0,65 g/L

Hémoglobine et dérivés

(H) Sg Hémoglobine	8-10,50 mmol/L	130-170 g/L
(F) Sg Hémoglobine	7,50-9,30 mmol/L	120-150 g/L
(NN) Sg Hémoglobine	8,70-12,10 mmol/L	140-195 g/L
Sg Hémoglobine A2/Hémoglobine totale	< 0,035	< 3,5 %
Sg Hémoglobines glyquées/Hémoglobine totale	< 0,07	< 7 %
Se ou Pl Bilirubine totale	< 17 µmol/L	< 10 mg/L
Se ou Pl Bilirubine conjuguée	0	0
Se ou Pl Bilirubine non conjuguée	< 17 µmol/L	< 10 mg/L

Hémoglobine et dérivés

Se ou Pl Tétraiodothyronine libre (T ₄ I)	10-23 pmol/L	8-18 ng/L
Se ou Pl Hormone thyroïdienne (TSH)	1,8-36 pmol/L	0,3-6 mU/L
Pl (8 h) Cortisol total	275-555 nmol/L	100-200 µg/L
dU Cortisol libre	80-270 nmol	30-100 µg

Lipides et lipoprotéines

Se Cholestérol total	4,10-6,20 mmol/L	1,60-2,40 g/L
Se Cholestérol HDL	0,90-2,00 mmol/L	0,35-0,75 g/L
Se Triglycérides	0,40-1,40 mmol/L	0,35-1,25 g/L
Se Apo A1	> 1,1 g/L	
Se Apo B	0,6-1,35 g/L	
Se Lp (a)	< 0,20 g/L	

Protides

Se Protéines	65-80 g/L
LCR Protéines	0,15-0,30 g/L
Se Haptoglobine	1-3 g/L
Se Orosomucoïde (α1 glycoprotéine acide)	0,4-1,3 g/L
Se Protéine C Réactive	< 10 mg/L
Se Transferrine	2-4 g/L
(H) Se Ferritine	20-250 µg/L
(F) Se Ferritine	15-150 µg/L
Se Immunoglobulines A (IgA)	0,90-4,50 g/L
Se Immunoglobulines G (IgG)	8-18 g/L
Se Immunoglobulines M (IgM)	0,60-2,50 g/L

Protéinogramme

Se Albumine	38-48 g/L
Se α 1 globulines	1-3 g/L
Se α 2 globulines	4-9 g/L
Se β Globulines	5-10 g/L
Se γ globulines	5-15 g/L

Hémostase

Sg Temps de saignement		
Technique d'IVY trois points		< 5 min
Technique d'IVY incision		< 10 min
PI Temps de céphaline activée (malade/témoin)		0,8-1,2
PI Taux du complexe prothrombinique	0,75 1,00	75-100 %
PI Fibrinogène	6-12 μ mol/L	2-4 g/L
Sg Thrombocytes (plaquettes)	150-400 G/L	150 000-400 000/ μ L

Hématologie

(H)	Sg Vitesse de sédimentation érythrocytaire (1 h)		< 5 mm
(F)	Sg Vitesse de sédimentation érythrocytaire (1 h)		< 7 mm
(H)	Sg Érythrocytes	4,5-5,7 T/L	4 500 000-5 700 000/ μ L
(F)	Sg Érythrocytes	4,2-5,2 T/L	4 200 000-5 200 000/ μ L
(H)	Sg Hématocrite	0,42-0,54	42-54 %
(F)	Sg Hématocrite	0,37-0,47	37-47 %
(H)	Sg Hémoglobine	8,0-10,5 mmol/L	130-170 g/L
(F)	Sg Hémoglobine	7,5-9,3 mmol/L	120-150 g/L
	Sg CCMH	18-22 mmol/L	32-35 %
	Sg TCMH	1,65-2 fmol	27-32 pg
	Sg VGM.....	80-100 fL	
	Sg Réticulocytes	20-80 G/L	20 000-80 000/ μ L
	Sg Leucocytes.....	4,0-10 G/L	4 000-10 000/ μ L
(H)	Sg Volume des érythrocytes par kg de masse corporelle		30 mL
(F)	Sg Volume des érythrocytes par kg de masse corporelle		26 mL

Formule leucocytaire (adulte)

	Concentration absolue (G/L)	Valeur relative
Polynucléaires neutrophiles.....	2-7,50	0,50-0,75
Polynucléaires éosinophiles.....	0,04-0,8	0,01-0,05
Polynucléaires basophiles.....	< 0,10	< 0,01
Lymphocytes	2-4	0,20-0,40
Monocytes	0,2-1	0,02-0,1

Population lymphocytaire (adulte)

	Concentration absolue (G/L)	Valeur relative
Sg Lymphocytes T CD4	0,5-1,6 G/L	0,35-0,51

Ces valeurs sont extraites du fascicule de préparation aux épreuves nationales d'admissibilité au concours d'internat en pharmacie, rédigé par le Conseil scientifique pédagogique de pharmacie et édité par le centre national des concours d'internat, 45, rue des Saints-Pères, 75270 Paris cedex 06.

Index

- ABVD, 54
- Acide folique, 7, 13, 16, 19, 22, 24
 - pamidronique, 114
- Agents cytotoxiques, 101
 - du fuseau, 106
 - interagissant avec l'ADN, 102
 - scindants (bléomycine), 103
- Agranulocytose, 71
 - aiguë, 71
- Alcaloïdes de la pervenche, 76
- Alkéran, 45
- Alkylants, 102
- Allogreffe de cellules souches
 - hématopoïétiques, 26, 32, 35, 39, 59
 - de moelle, 19, 46, 69
- Amifostine, 33, 114
- Amsacrine, 26
- Amylose, 42
- Androgènes, 69, 113
- Anémie carentielles, 93
 - falciforme, 15
 - ferriprive, 3
 - hémolytique, 38
 - – auto-immune, 11
 - – extracorporelles, 12
 - – à agglutinines froides, 42
 - inflammatoire, 4
 - macrocytaires, 8
 - mégalo-blastiques, 7
 - normochrome normocytaire, 11
 - réfractaires, 30
 - sidéoblastique, 93
 - – acquise idiopathique, 31
- Antagonistes des récepteurs
 - à la sérotonine, 112
- Anthracycline(s), 26, 105
- Antiagrégants plaquettaires, 65
- Antianémiques, 99
- Anticoagulants circulants, 80
- Anticorps anti-CD20, 39, 52
 - monoclonaux, 110
 - polyclonaux, 110
- Antifoliques, 103
- Antimétabolites, 103
- Antipuriques, 103, 104
- Antipirimidiques, 103, 104
- Aplasie médullaire, 34
- Aracytine, 26, 32, 69
- Asparaginase, 106, 107
- Ataxie-télangiectasie, 25
- Auto- hémolyse in vitro, 90
- Autogreffe de cellules souches
 - hématopoïétiques, 46, 51, 55, 59
- Azathioprine, 109
- Benzène, 25, 30, 34
- Bêta-thalassémies hétérozygotes, 5, 18, 91
- Biphosphonates, 47
- Blastes, 25
- Carence martiale, 64, 117
- Carmustine, 103
- Caryotype, 94
- Cellules de Reed-Sternberg, 53
- Chimio- protecteurs, 114
- Chlorambucil, 38, 42, 102
- Chloraminophène, 38, 42
- Chlorméthine, 102
- Chlorome, 27
- CHOP, 39, 51
- Chromosome Philadelphie, 57, 95
- Ciclosporine, 35, 109
- Cladribine, 104
- Classification FAB, 25
- Coagulation intravasculaire disséminée, 75
- Colchicine, 76
- Coloration de Perls, 31, 93
- COP, 39
- Corps de Heinz, 21, 90
- Corticoïde(s), 39, 43, 45, 75
- Crises vaso-occlusives, 15
- Cultures de progéniteurs, 94
- Cyclophosphamide, 39, 42, 45, 102
- Cytaphérèses, 65
- Cytarabine, 104
- Cytosine arabinoside (Aracytine), 26, 32, 59
- Danatrol, 13, 32, 69, 76
- Danazol, 13, 32, 69, 76
- Dapsone, 76
- DDAVP, 83
- Déficit en glucose-6-phosphate
 - deshydrogénase, 21
- Déficit en pyruvate kinase, 21, 90
 - immunitaire, 55
- Desfèral, 19, 32
- Desferoxamine, 19, 32
- Desmopressine, 83
 - ou DDAVP (Minirin), 79
- Dolasétron, 112
- Donneurs de méthyl, 103
- Drépanocytose, 15, 91

- Échanges plasmatiques, 76
- Électrophorèse de l'hémoglobine, 90
- Endoxan, 39, 42, 45
- Épipodophyllotoxines, 105
- Érythroblastopénie (parvovirus B19), 15, 23
- Érythropoïétine (Eprex), 69
- Érythropoïétine, 32, 61, 100
- Estérases, 93
- Ethyol, 33
- Étoposide, 26
- Études isotopiques, 96
- Facteur de croissance, 35, 72
 - leucocytaire, 113
 - intrinsèque, 7
 - IX, 78
 - VIII, 78
 - Von Willebrand, 84
- Favisme, 21
- Fer, 99
- Ferritinémie, 3
- Fibrose(s), 58, 61, 65, 94
 - tissulaires, 55
- Fludarabine, 39, 42, 104
- Fluorouracil, 104
- Fluoxymestérone, 35
- Folates, 99
- Folate(s), 99
 - de calcium intraveineux, 72
- G-CSF (Granocyte. Neupogen), 32, 72
- Gammopathie monoclonale, 38
- Gemcitabine, 104
- Gène bcr-abl, 57
- GM-CSF (Leucomax), 72
- Granisétron, 112
- Halotestin, 35
- Helicobacter pylori, 49
- Hémarthroses, 78
- Hématomes, 78
- Hématopoïèse extramédullaire, 67
- Hémoglobine Lepore, 19
- Hémoglobine S, 15
- Hémoglobinémie, 11
- Hémoglobinurie, 11
 - paroxystique nocturne (ou maladie de Marchiafava-Micheli), 34, 90
- Hémogramme, 89
- Hémophilie, 78
- Hémorragie(s), 78, 82
 - aiguë, 8
- Hépatite virale, 34
- Hydrée, 62, 65, 69
- Hydroxocobalamine, 8
- Hydroxycarbamide, 62, 107
 - (Hydrée), 58
- Hydroxyurée, 65, 69
- Hypersplénisme, 37
- Hypochromie, 3
- Hypogammaglobulinémie, 38
- Ifosfamide, 102
- IgM monoclonale, 41, 42
- Immunoglobulines intraveineuses, 39, 75
- Immunosuppresseurs, 12, 76, 109
- Inhibiteurs des topoisomérases, 105
- Inorelbine, 106
- Interféron(s), 108
 - alpha, 76
 - recombinant (Intron A ou Roféron), 45, 58
- Irinotécan, 105
- Leucémie aiguë, 25, 42, 93
 - lymphoïde chronique, 37, 75
 - myéloïde chronique, 57, 64
- Leuconeutropénie, 7
- Leustatine, 42
- Lomustine, 103
- Lymphome(s) de Burkitt, 50
 - malins, 94
 - non hodgkinien, 49, 75
- Lysozyme, 26, 31, 58, 62, 65, 68
- Macroglobulinémie de Waldenström, 41
- Maladie chronique des agglutinines froides, 12
 - de Biermer, 7
 - de Cooley, 18
 - de Fanconi, 25, 34
 - de Hodgkin, 53, 96
 - de Kahler, 44
 - de Minkowski-Chauffard, 23, 90
 - de Vaquez, 61
 - de Waldenström, 75
 - de Willebrand, 82
- Marqueurs leucocytaires, 94
- Mégaloblastose, 7
- Melphalan, 45, 102
- Mercaptopurine, 104
- Mesna, 114
- Métaplasie myéloïde, 67
- Méthotrexate, 103
- Micro-angiopathie, 12
- Microcytose, 3
- Microsphérocytose héréditaire, 23
- Mitogazone, 107
- Modificateurs de la réponse immunitaire, 108
- MOPP, 54
- Muromonab-CD3, 110
- Mycoplasma pneumoniae*, 11
- Mycosis fongoïde, 49
- Myélodysplasies, 8
- Myélofibrose, 41, 67
- Myélogramme, 92

- Myélome multiple, 44
- Myéloperoxydases, 93
- Néoral, 35
- Nilevar, 35, 69
- Noréthandrolone, 35, 69
- Oedème angio-neurotique acquis, 38, 42
- Oligozinc, 16, 19
- Oncogène abelson (c-abl), 57
- Ondansétron, 112
- Ostéosclérose, 67
- Parvovirus B19, 23, 34
- Pentostatine, 104
- Persistance héréditaire de l'hémoglobine F, 19
- Ph1, 57
- Phosphatases acides, 93
- Phosphore 32, 62, 65
- Pipobroman, 58, 62, 65, 69, 102
- Polyglobulie, 61, 94, 96
- Procarbazine, 103
- Pseudopolyglobulie microcytaire, 18
- Purpura cutanéomuqueux, 74
- Purpura thrombopénique auto-immun, 74
- Purpura thrombotique thrombocytopénique, 75
- Radiothérapie, 43, 46, 54
- Raltitrexed, 104
- Réarrangement bcr-abl, 95
- Région bcr (*breakpoint cluster region*), 57
- Résistance osmotique des globules rouges, 90
- Réticulocytes, 89
- Rituximab (Mabthéra), 39, 110, 111
- Rituximab, 110, 111
- Saignées, 62
- Sandimmun, 35
- Sarcome granulocytaire, 27
- Schizocytes, 12
- Score des phosphatases alcalines leucocytaires, 57, 62, 91
- Séquestration splénique aiguë, 15
- Sérum antilymphocytaire, 35
- Sidéroblastes, 31
- Sphérocytes, 23
- Splénectomie, 13, 17, 19, 24, 39, 69, 76
- Splénomégalie myéloïde, 67
- Syndrome(s) 5q-, 31
 - de Bloom, 25
 - de Mikulicz, 37
 - de Moschcowitz, 12
 - de Richter, 37, 42
 - de Sézary, 49
 - hémolytique et urémique, 12
 - inflammatoires, 64
 - lymphoprolifératif B, 12, 37, 41, 44, 93
 - myélodysplasiques, 30, 93
 - - primitifs, 94
 - myéloprolifératif, 58, 61, 64, 67, 94
 - thalassémiques, 18
- Taxoïdes, 106
- Temps de saignement, 82
- Terminologie d'Ann Arbor, 54
- Test d'autohémolyse in vitro, 23
 - de Coombs direct, 11
 - de falciformation, 91
 - de Ham-Dacie, 90
 - de Kleihauer, 91
 - de résistance osmotique, 23
 - de Schilling, 8
- Thalassémies, 18
- Thrombocytemie essentielle, 64
- Thrombocytose(s), 3
 - chroniques réactionnelles, 64
- Thrombopénie auto-immune, 38, 42
- Thrombopénie, 7
- Topotécan, 105
- Trétinoïne, 27
- Trisomie 21, 25
- Tropisétro, 113
- VAD, 45
- Vasodilatateurs, 16
- Vercyte, 58, 62, 65, 69
- Vésanoïde, 27
- Vinblastine, 106
- Vincristine, 106
- Vindésine, 106
- Virus d'Epstein-Barr, 34
 - de la dengue, 34
- Vitamine A, 32
 - B12, 7, 100
 - B6, 32
 - C, 76
 - D3 (Un-Ala), 69
 - D3, 32
 - E, 16, 19

Thérapeutique pour le pharmacien hématologie

Éric Solary
Jean-Paul Belon



À l'heure où l'enseignement intégré de certaines disciplines (séméiologie, pharmacologie, pharmacie clinique, etc.) est nécessaire pour préparer efficacement l'étudiant à son métier, **la thérapeutique s'inscrit au premier rang des disciplines indispensables à la bonne pratique des fonctions hospitalières et de l'exercice officinal** ; sa parfaite connaissance est le garant du bon usage du médicament.



Les pathologies présentées dans cet ouvrage ont été choisies en fonction de leur fréquence hospitalière et ambulatoire, mais aussi en fonction de l'intérêt thérapeutique qu'elles présentent dans le cadre de l'activité officinale du pharmacien.



Ce manuel a pour objectif d'apporter tous les éléments permettant de **comprendre la démarche thérapeutique du praticien**. Une attention particulière est portée sur la **justification du choix des médicaments**. La **démarche thérapeutique hospitalière et / ou ambulatoire** est décrite avec précision et illustrée pour chaque cas clinique, avec **un ou plusieurs exemples d'ordonnance**.



Cet ouvrage s'adresse plus spécifiquement à **l'étudiant pharmacien hospitalier (5-AHU)**, mais il est évidemment bien adapté aux **besoins quotidiens de l'exercice officinal**. **L'étudiant en médecine, le préparateur en pharmacie comme le personnel infirmier** pourront y trouver des informations utiles tant du point de vue de la description de la stratégie thérapeutique et de son protocole que de celui de l'explication du choix des médicaments.

Éric Solary est professeur d'hématologie à la faculté de médecine de l'université de Bourgogne, praticien hospitalier, service d'hématologie clinique du CHU, directeur de l'unité INSERM U517 (mort cellulaire et cancer), Dijon.

Jean-Paul Belon est professeur de pharmacologie à la faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de l'université de Bourgogne, UFR de pharmacie, service pharmacie du CHU, Dijon.



9 782225 856303

ISBN 2-225-856303



thérapeutique pour
le pharmacien

Copyrighted material